UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 141

Travail de la Clinique médicale (Professeur RIMBAUD)
et de la Clinique des maladies contagieuses (Professeur JANBON)

LE REIN
au cours de la sulfamidothérapie

CIRCULATION DES SULFAMIDES
dans l'organisme

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 29 Juillet 1942

par

ROBERT SARRAN
Interne des Hôpitaux de Montpellier
Diplômé d'Hygiène
Diplômé d'Éducation physique et de Médecine scolaire
Diplômé de Médecine légale
né le 14 Septembre 1911 à Saint-Martial (Gard)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE
MM. L. RIMBAUD, prof. *Président.*
BOUDET, prof.
MOURGUE-MOLINES, agrégé } *Assesseurs*
BERT, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITE
(Pierre-Rouge)

1942

LE REIN
AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

CIRCULATION DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME

R. SARRAN

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 141

Travail de la Clinique médicale (Professeur RIMBAUD)
et de la Clinique des maladies contagieuses (Professeur JANBON)

LE REIN
au cours de la sulfamidothérapie

CIRCULATION DES SULFAMIDES
dans l'organisme

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 29 Juillet 1942

par

ROBERT SARRAN
Interne des Hôpitaux de Montpellier
Diplômé d'Hygiène
Diplômé d'Éducation physique et de Médecine scolaire
Diplômé de Médecine légale
né le 14 Septembre 1911 à Saint-Martial (Gard)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE
MM. L. RIMBAUD, prof. *Président.*
BOUDET, prof.
MOURGUE-MOLINES, agrégé } *Assesseurs*
BERT, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM.	J. DELMAS.
Histologie		TURCHINI.
Physiologie		HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie		CRISTOL.
Physique médicale		PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale		BAUMEL.
Microbiologie		LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales		PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale		JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		PUECH.
Hygiène		CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale		VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique		BOULET.
Clinique médicale		L. RIMBAUD.
— —		GIRAUD *doyen.*
Clinique chirurgicale		MASSABUAU, *assesseur.*
— —		RICHE.
Clinique obstétricale		P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		EUZIÈRE, *doyen hon.*
Clinique des malad. des enf et hygi du 1er âge		BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie		MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU
Clinique gynécologique		LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique		DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale		TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

CHARGÉS d'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie	MONNIER *agrégé.*
Microbiologie	CARRÈRE *agrégé.*
Histoire nat. médic.	HARANT, *agrégé.*
Pharmacologie	HARANT, *agrégé.*
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, *agr.*
— —	BERT, *agrégé.*
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, *agr.*
Clinique interne	PUECH, *professeur.*
Clinique des malad. contagieuses	JANBON, *professeur.*
Clinique de la tuberculose	VIDAL, *professeur.*
Pathologie chirur.	MOURGUE-MOLINES, *agr.*
— —	TRUC, *agrégé.*
Chirurgie expérim.	GUIBAL, *agrégé.*
Médecine opératoire.	ROUX, *agrégé.*
Accouchements	CADÉRAS de KERLEAU, *agr*
Stomatologie	N...

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	MM.	P. RIMBAUD
—		BOUCOMONT
—		BERT
—		LAFON, *chargé d'agr.*
Chimie		MONNIER.
Bactériologie		CARRÈRE.
Hist. nat. médic.		HARANT.
Chirurgie	MM.	MOURGUE-MOLINES
—		GUIBAL
—		ROUX
Urologie		TRUC
Accouchements		CADÉRAS DE KERLEAU

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. L. RIMBAUD, Professeur, *Président*
BOUDET, Professeur.

MM. MOURGUE-MOLINES, agrégé.
BERT, agrégé.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE

DE MON PÈRE

DE MA MÈRE

Je dédie ce travail.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

AVANT-PROPOS

Nous tenons à exprimer très simplement, au début de ce travail, nos sentiments de reconnaissance envers tous ceux qui ont contribué à notre formation professionnelle et morale.

Nous en devons le meilleur à M. le Professeur RIMBAUD ; externe, puis interne dans son service, nous avons été conquis par son sens clinique, son esprit synthétique, et la clarté de son enseignement. Nous n'oublierons pas les conseils et l'appui moral qu'il nous a donnés dans des circonstances douloureuses, non plus que l'accueil affectueux qu'il nous a réservé à notre retour de captivité. Nous ne saurions lui exprimer tout notre affectueux et respectueux attachement.

A la Clinique médicale des Enfants, M. le Professeur BOUDET nous a accueilli, avec une extrême bienveillance, qui ne s'est pas démentie, et c'est grâce à lui que nous pourrons nous orienter d'une manière définitive. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Nous sommes heureux de compter parmi les élèves de Monsieur le professeur agrégé MOURGUE-MOLINES et nous le prions de croire à notre sincère reconnaissance.

M. le Professeur agrégé BERT occupe une place toute particulière dans notre jury, il la doit à lui-même, à l'amitié qu'il a bien voulu toujours nous témoigner. Il sait la vivacité et la réalité de nos sentiments à son égard.

Nous avons eu très souvent recours à M. le Professeur JANBON pour l'élaboration de ce travail. Son enthousiasme, son esprit de recherche, nous ont été un aiguillon aux heures de lassitude, et nous regrettons de ne pouvoir le compter parmi nos juges. Qu'il soit assuré de toute notre gratitude.

A M. le Professeur BOULET, nous sommes redevables d'un stage très agréable et très fructueux à la Clinique Propédeutique. Nous avons puisé, dans le riche fonds de son service, un grand nombre d'éléments de ce travail ; nous le prions de trouver ici l'expression de notre attachement.

Notre reconnaissance respectueuse va vers tous les Maîtres dont nous avons eu l'honneur d'être l'Externe ou l'Interne : MM. les Professeurs GIRAUD, RICHE, MARGAROT, LAPEYRE, PUECH, LEENHARDT, P. DELMAS, RIMBAUD, JANBON, BOULET, et MM. les Professeurs agrégés : P. RIMBAUD, BOUCOMONT. Nous leur devons une formation dont nous sommes fier.

M. le Professeur agrégé MOURGUE-MOLINES, MM. les Docteurs CHARDONNEAU, BALMÈS et LOUJON nous ont préparé au concours d'internat ; c'est dire tout ce que nous leur devons.

MM. les Docteurs GUIBERT et LAZERGES nous ont apporté une aide précieuse au cours de nos recherches. Nous les en remercions vivement.

Dans l'affectueuse camaraderie de l'Internat, nous avons éprouvé une satisfaction qui ne saurait s'oublier : celle que donne l'amitié véritable.

Enfin, que le Chef de Bataillon MOUCOT et que tous nos anciens compagnons d'armes du 12e Régiment de Zouaves trouvent ici l'expression de l'estime et de la vive sympathie que nous éprouvons pour eux.

INTRODUCTION

C'est à la suite d'un accident de sulfamidothérapie que nous fûmes amené à entreprendre ce travail. Dans le service de notre Maître, M. le Professeur RIMBAUD, un malade, atteint de mélitococcie, fut soigné par la sulfamidopyridine ; après l'ingestion de 14 g. de ce produit, il fut pris de coliques néphrétiques, suivies d'anurie.

Intéressé par cet accident, nous avons essayé d'en expliquer le mécanisme.

Chez les malades traités par les sulfamides, nous avons étudié l'élimination urinaire et le comportement du rein ; nous avons même tenté l'expérimentation chez le lapin, mais la difficulté de nous procurer ces animaux, nous a fait réduire cette expérimentation.

En outre, à la clinique des maladies contagieuses, M. le Professeur JANBON a bien voulu nous faire participer à ses travaux. Les bilans sulfamidés sont régulièrement établis pour tous les malades et c'est dans ce service que la recherche de la sulfamidomyélie a été mise au point. L'intérêt de la rétention tissulaire, du « blocage » des sulfamides a été développé dans la thèse de son élève, POIRIER-COUTANSAIS.

Et c'est ainsi que l'étude du rein au cours de la sulfamido-

thérapie nous a conduit à étudier secondairement la circulation des sulfamides dans l'organisme.

Le plan de notre travail sera celui que nous avons spontanément suivi au cours de nos recherches.

Notre étude porte surtout sur les trois produits les plus couramment employés :

la para-amino-phényl-sulfamide ;

l'α(para-amino-phényl-sulfamido-pyridine ;

l'α(para-amino-phényl-sulfamido)thiazol.

PLAN DE NOTRE TRAVAIL

I. — Expérimentation.

Animal d'expérience : le lapin.

Un seul produit a été utilisé : la sulfamidopyridine.

Administrations de doses : 1°) très fortes,
2°) moyennes,
3°) normales.

Un lapin reçoit tous les jours une injection de Solu-Dagénan.

Un lapin traité reçoit en plus, tous les jours, une injection de Rouge Congo.

Examens microscopiques des lésions observées.

Conclusions.

II. — Etude clinique.

a) *Elimination urinaire des sulfamides.*

1°) Elimination de la para-amino-phényl-sulfamide.

2°) Elimination de l'α(para-amino-phényl-sulfamido)pyridine

3°) Elimination de l'α(para-amino-phényl-sulfamido)thiazol.

Conclusions : variation suivant le produit,
la dose,
le mode d'introduction,
l'âge,
les lésions viscérales.

b) *Comportement du rein chez les malades traités.*

1°) Etude de l'urine.
Caractères physiques,
Caractères chimiques.

2°) Etude du sang.

3°) Recherche de la constante d'Ambard.

4°) Elimination de la P.S.P.

c) *Lésions rénales.*

1°) Lésions mécaniques.
Hématurie.
Coliques néphrétiques ; calculs.
Mode de production des calculs.

2°) Lésions toxiques, à type de néphrite.

3°) Amélioration chez certains malades, des signes de néphrite aiguë par le traitement sulfamidé.

d) *Circulation des sulfamides dans l'organisme.*

1°) Passage des sulfamides dans le sang.

2°) Les sulfamides sont retrouvées dans toutes les humeurs de l'organisme.

3°) Intervention de l'organisme dans la circulation des sulfamides.
a) Sulfamido-conjugaison.
b) Désintégration des sulfamides.
c) Rétention des sulfamides.

Mise en évidence par la sulfamidomyélie.
Rôle du blocage dans les accidents de la sulfamidothérapie.
« « dans les échecs de la sulfamidothérapie.
Un tissu spécial est-il en cause ? Rôle du système réticulo-endothélial.

III. — **Conclusions.**

CHAPITRE PREMIER

ELIMINATION URINAIRE DES SULFAMIDES

HISTORIQUE

La première étude de l'élimination urinaire des sulfamides fut faite par MARSHALL, CUTTING et EMERSON, qui, les premiers, mirent au point, une méthode pour doser les sulfamides dans les différents liquides de l'organisme.

Ces auteurs expérimentent le 1162 F chez l'animal et chez l'homme et constatent :

— Chez le chien, le produit est absorbé rapidement et presque complètement retrouvé dans les urines sans modification.

— Chez le lapin, le produit est éliminé en quantité moindre que chez le chien, mais le lapin en excrète une partie sous forme d'un conjugué à fonction amine bloquée, qui est un dérivé acétylé.

— Chez l'homme, l'excrétion se fait sous forme libre et conjuguée. La dose prescrite doit être établie suivant le poids et l'élimination est fonction du pouvoir excréteur du rein.

WHITBY étudie, surtout expérimentalement, l'action thérapeutique du 693 MB.

Durel, Halpern, Dubost et Mlle Alline étudient expérimentalement ce produit à la fois chez le chien et chez l'homme.

Ils constatent que :

— Chez le chien, l'élimination urinaire s'échelonne sur plusieurs jours et 90 % du produit ingéré à faible dose est retrouvé dans les urines ; si les doses sont plus fortes, l'élimination urinaire n'atteint plus que 35 à 45 % du produit ingéré.

Il ne semble pas y avoir accumulation dans l'organisme.

— Chez l'homme, après ingestion d'une dose unique, le corps apparaît très rapidement dans le sang et l'élimination urinaire commence vers les premières heures. Le produit est retrouvé à l'état libre ou conjugué en proportions variables.

Si les doses sont répétées pendant plusieurs jours, l'élimination urinaire est terminée dans les 2 ou 3 jours qui suivent le traitement et il n'y a pas accumulation de produit dans l'organisme.

Gournay, M. Molitor et Mlle Alline pratiquent la même expérience pour le sulfamidothiazol et concluent :

— Le taux de concentration est variable chez les sujets ayant absorbé la même dose et, parfois chez le même sujet, lors de deux expérimentations successives.

— La quantité de composés conjugués qui se forme dans l'organisme est faible dans le sang ; dans les urines, elle augmente avec le temps de présence de sulfamide dans l'organisme.

— Il n'existe pas d'accumulation de produit ; l'élimination en est rapide et presque complète.

Dès 1940, de nouvelles recherches furent entreprises, tant du point de vue expérimental que clinique.

Paget, en avril 1941, publie les résultats de ses recherches sur l'élimination urinaire et la répartition hémorachidienne.

— Après ingestion d'une dose unique (1 g.). L'élimination urinaire est notée dès les premières heures. L'élimination totale peut atteindre 95 % ; le rapport : S. conjuguée / S. libre est variable le premier jour, supérieur à l'unité les autres jours.

— Après ingestion subcontinue de fortes doses, on ne constate pas une élimination urinaire massive.

— Le taux dans les urines n'a jamais été supérieur à 66 %.

En juin 1941, MM. CRISTOL, MONNIER, MAROT et LAZERGES rapportent leurs recherches sur l'élimination d'une dose unique (1 g.), chez les sujets normaux, pour les trois produits :

1162 F.
2090 R.P.
693 M.B.

Ils confirment les travaux de PAGET, et constatent que le taux de S. conjuguée ne fait qu'augmenter du début à la fin de l'élimination.

Par ailleurs, à la clinique Pasteur, M. le Professeur JANBON et ses collaborateurs suivaient l'élimination urinaire des malades soumis à un traitement continu par les sulfamides.

Frappé par la disproportion entre la dose ingérée et le taux retrouvé dans les urines, disproportion beaucoup plus importante qu'après administration d'une seule dose petite (fait noté déjà par PAGET), le Professeur JANBON pense alors à une fixation, à une rétention tissulaire et eut l'idée de rechercher et d'apprécier cette fixation en dosant la sulfamide dans la moelle sternale, retirée par ponction du sternum. Chez un malade atteint de méningite, cette rétention tissulaire fut nettement mise en évidence ; l'élimination urinaire était presque nulle ; le taux de sulfamide dans le sang, très bas ; alors que le malade continuait à ingérer du 693 MB. Par contre, la sulfamidomyélie était très élevée, prouvant ainsi, de façon évidente, cette rétention.

Nos recherches furent pratiquées :

1°) Expérimentalement sur des lapins ; les doses administrées furent très fortes chez les uns, moindres chez les autres.

2°) Sur des malades atteints d'affections aiguës et chroniques, traités par les sulfamides :

dans la Clinique médicale du Professeur RIMBAUD ;

dans la Clinique des Maladies contagieuses (Professeur JANBON) ; dans la Clinique propédeutique (Professeur BOULET).

Au début, certains dosages furent pratiqués par le Docteur P. LAZERGES, chef de laboratoire de l'Hôpital Suburbain, mais, par la suite, nous avons effectué seul ces recherches.

Méthode de dosage.

La méthode de dosage que nous avons employée fut la méthode de PAGET.

A) PRINCIPE.

— Diazotation de la fonction amine libre ;

— Copulation du diazoïque avec le thymol en solution alcaline ;

— Comparaison de la coloration obtenue à celle d'une gamme étalon préparée à partir d'une solution à 0,10 ‰ du produit analysé.

B) TECHNIQUE.

a) *Dosage dans les urines.*

1°) Sulfamides libres.

Dans un tube à essai, on verse successivement :

1 cm³ d'urine,
6 cm³ d'eau,
1 cm³ d'acide trichloracétique à 20 % ;

après avoir agité, on ajoute :

1 cm³ d'une solution de nitrate de Na à 1 ‰.

On agite de nouveau et, après 3 minutes, on ajoute :

5 cm³ d'une solution alcaline de thymol.

La coloration obtenue est comparée aux étalons d'une gamme préparée identiquement dont le titre en sulfamide varie de 10 mg. ‰ à 60 mg. ‰.

2°) La sulfamide totale est dosée après hydrolyse de la solution qui la contient. On prélève donc dans un tube de

pyrex : 1 cc. d'urine auquel on ajoute 2 cc. d'acide chlorydrique à 10 %. Le tube est porté au bain-marie bouillant, durant 30 minutes.

Neutralisé par de la lessive de soude au 1/4, on complète à 7 cc. avec de l'eau distillée, et l'on procède ensuite comme précédemment, en ajoutant acide trichloracétique, nitrite de Na et solution de thymol.

b) Dosage dans les autres liquides biologiques.

On opère sur un filtrat trichloracétique, obtenu de la manière suivante :

— Mélanger un volume de liquide à analyser et trois volumes d'eau.

— Ajouter un volume d'acide trichloracétique, à 20 %, agiter, laisser reposer 10 minutes, puis filtrer.

Le principe du dosage est le même ; mais l'on opère sur 2 cc. 5 de filtrat trichloracétique, ce qui correspond à 0 cc. 5 de liquide à doser. On ajoute donc 5 cc. d'eau et 0 cc.5 d'acide trichloracétique, et le dosage se fait ensuite comme pour l'urine. Même principe pour le dosage de la sulfamide totale.

c) Dosage dans les tissus.

Le dosage dans les tissus se fait suivant le principe général de la technique de PAGET, mais en respectant les modalités apportées et justifiées par M. le Professeur CRISTOL et P. LAZERGES.

Pour doser les sulfamides dans les organes, un fragment de cet organe est découpé en fins morceaux, et est exactement pesé (1 g. en principe) ; il est plongé dans 10 cc. d'acide trichloracétique à 20 % et on agite le plus souvent possible, durant 24 heures.

Le dosage se fait sur cette solution ramenée à 10 cc.

Un cc. d'une solution d'acide trichloracétique ayant contenu le fragment est étendu à 8 cc. d'eau ; le dosage est ensuite terminé suivant le mode déjà décrit.

EXPÉRIMENTATION

Nous avons choisi, comme animal d'expérience, le lapin, qui est facile à surveiller. Les prises de sang par ponction veineuse et surtout par ponctions cardiaques peuvent être facilement répétées.

MARSHALL, le premier, fit ingérer de la sulfamide au lapin, étudia l'élimination urinaire et constata qu'elle se faisait sous deux formes, comme chez l'homme : sulfamide libre et sulfamide conjuguée, qui est le dérivé acétylé.

Il nous fut malheureusement très difficile de nous procurer un nombre important d'animaux. Bien qu'au début, nous ayons l'intention d'étudier l'élimination des 3 produits :

para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F.
α(para-amino-phényl-sulfamido-pyridine), ou 693 M.B.
α(para-amino-phényl-sulfamido-thiazol), 2090 R.P.

nous n'avons pu utiliser que le 693 MB, les accidents nous paraissant plus fréquents avec cette sulfamide.

Nous avons utilisé ce produit en comprimé.

Un seul lapin a reçu du Soludagénan, en injections intramusculaires (sel de soude ou 693 M.B.

Technique. — Afin de faire ingérer plus facilement le produit à l'animal, nous préparions une suspension liquide, que nous introduisions dans l'estomac du lapin par tubage, à l'aide

d'une sonde de Nélaton. Cette intervention, généralement bien supportée, a permis de connaître exactement la quantité de produit ingérée.

La dose était donnée en une seule fois.

L'animal était pesé tous les 2 jours, au cours de l'expérience. Les urines de 24 heures étaient recueillies, grâce à la cage à double fond. Nous avons quelquefois pratiqué un sondage vésical, à l'aide d'une sonde très fine. Le sang était recueilli, tous les jours, par ponction cardiaque 24 heures après la prise.

Nous n'avons pu opérer que sur 8 lapins.

Certains moururent très rapidement, au cours de l'expérimentation, et n'ont pu être remplacés.

A ces 8 animaux, nous avons administré des doses différentes :

1°) *doses fortes* : l'animal ingérait 3 à 5 grammes par jour.

2°) *doses moyennes* : l'animal ingérait de 1 g. à 1 g. 5 par jour. Un des lapins a reçu, chaque jour, 1 g. de Soludagénan.

3°) *doses normales* : l'animal ingérait 0 g. 50 par jour.

Nous avons tenté, chez un lapin, une « épreuve de déblocage », en injectant du Rouge Congo, à la fin de son traitement.

Nous avons injecté à un autre animal, une solution de Rouge Congo à 1 %, afin de bloquer son système R.E.

Nous avons suivi, seulement pendant 2 jours, un animal qui recevait la sulfamide mélangée, en parties égales, avec du bicarbonate de soude, selon la prescription classique.

I. — **Lapins recevant de fortes doses** (3 g., 4 g., 5 g. de S. par jour).

Ces doses entraînent, très rapidement, un dépérissement de l'animal. Le lapin mange peu, maigrit ; après quelques jours de traitement, il a de la peine à se mouvoir, mais ne présente pas de paralysie.

La mort survient vers le 7e ou le 8e jour.

La diurèse diminue très rapidement chez ces animaux ; de 200 à 250 cc. au début, elle ne dépassait guère 50 cc. à la fin.

Les urines étaient troubles à l'émission ; au repos, il se formait un dépôt abondant de cristaux d'acide hippurique.

Lapin I.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
		S. totale	S. libre	Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00 totale	Sulfamidurie en mg. 0/00 S. libre	Quantit éliminéeé
1er	2 g.	—	—	—	—	—	—
2e	3 g.	80	70	150	1.000	800	150
3e	4 g.	80	50	100	2.000	1.800	200
4e	5 g.	75	40	50	2.800	1.700	190
5e	5 g.	70	40	40	3.600	2.000	144
6e	5 g.	—	—	—	1.800	760	—
						Total éliminé :	684

EXAMEN NÉCROPSIQUE.

1°) L'intestin était obstrué par une masse blanchâtre, dure, composée surtout de sulfamides ; cet amas avait provoqué une occlusion intestinale ; les viscères avaient un aspect normal.

2°) Les reins présentaient, à l'intérieur des bassinets, de nombreux petits calculs, blanc jaunâtre. Examinés au microscope, ils ne présentaient aucun caractère morphologique permettant l'identification. Mais, la mise de ces calculs dans l'acide trichloracétique et l'analyse de cette solution a permis de déceler une quantité importante de sulfamide ; ces cristaux étaient donc des cristaux de sulfapyridine ; nous n'avons pu doser le pourcentage de S. ; mais ces calculs ne se dissolvaient pas complètement dans l'acide trichloracétique, ce qui prouve qu'ils contenaient d'autres matières, organiques, ou minérales.

3°) L'examen microscopique des viscères montre :

— légère atteinte des cellules hépatiques ; congestion

diffuse et cellules présentant de la dégénérescence granulo-graisseuse ;

— légère atteinte des cellules rénales.

Deux autres lapins reçurent de fortes doses, mais, chez l'un d'eux, une injection de Rouge Congo fut pratiquée, afin de réaliser un « déblocage » à la fin du traitement.

Lapin II.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
				Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00		Quantité éliminée
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	
1er	2 g.	—	—	—	—	—	—
2e	3 g.	100	90	100	2.000	1.800	200
3e	4 g.	90	90	80	1.800	1.400	146
4e	5 g.	80	60	50	2.500	1.000	125
5e	5 g.	80	65	60	1.600	400	96
6e	5 g.	60	40	40	1.400	200	56
7e	déblocage	50	30	60	1.200	100	72
		50	20	—	—	—	—
8e	»	40	20	—	800	—	—
						Total éliminé :	695

Lapin III.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
				Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00		Quantité éliminée
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	
1er	2 g.	—	—	—	—	—	—
2e	3 g.	—	—	120	1.500	1.200	180
3e	4 g.	80	60	80	900	400	72
4e	5 g.	70	50	50	800	350	40
5e	5 g.	70	40	60	1.000	600	60
6e	5 g.	60	20	50	600	200	30
7e	»	40	20	20	800	400	16
8e	»	40	20	—	600	150	—
						Total éliminé :	398

Ces deux lapins ont reçu les mêmes doses. Au début, leur élimination est différente, elle est beaucoup plus importante chez le lapin II que chez le lapin III. L'injection de Rouge Congo (1 cc.) ne modifie ni la concentration sanguine, ni l'élimination urinaire.

Les sulfamides provoquent toujours une diminution nette de la diurèse.

Examen nécropsique. — Ces deux animaux sont tués 48 h. après la dernière dose.

Il n'existe pas de lésions viscérales nettement apparentes.

Le rein ne contient pas de calculs. Malheureusement, la répartition tissulaire ne fut dosée que chez le lapin II, et non chez le lapin III.

Pour 1.000 g. de tissus : poumons ... 100 mg. S. conjuguée
cœur ..... 400 mg.
cerveau ..... 360 mg.
rein ..... 500 mg.
foie ..... 600 mg.

Ce taux dans les tissus est très élevé, et cette forte concentration tissulaire doit être attribuée aux fortes doses de S. administrées. Ces différents dosages ont été établis par le Docteur LAZERGES, chef de laboratoire de Chimie.

II. — **Lapins soumis à des doses moyennes.**

Deux lapins reçoivent 0 g. 50 de Dagénan par kilog de poids et sont suivis simultanément.

Lapin IV. — Poids : 2 kg 500 ; dose : 1 g. 25.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
				Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00		Quantité éliminée
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	
1es	1 g. 25	—	—	130	—	—	—
2e	1 g. 25	10	t	100	1.500	1.300	150
3e	1 g. 25	60	40	40	600	400	24
4e	1 g. 25	60	35	80	350	250	28
5e	1 g. 25	150	35	50	800	700	40
6e	—	70	40	50	650	—	32,5
							274,5

Calculs dans les urines de S., qui expliquent, peut-être, le faible taux de concentration.

Lapin V.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
				Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00		Quantité éliminée
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	
1es	R.C.	—	—	—	—	—	—
2e	+ 1 g. 25	—	—	—	—	—	—
3e	1 g. 25	t	t	160	1.500	1.200	240
4e	1 g. 25	25	t	100	1.400	1.100	140
					180	90	18
5e	1 g. 25	18	5	60	300	180	118
6e	1 g. 25	40	10	70	1.500	1.000	105
				15	180	160	2,7
7e	—	30	5	—	500	400	—
8e	—	—	—	—	—	—	—
						Total éliminé :	623,7

Une heure après la 1re injection de Rouge Congo, la fixation tissulaire avait été de 30 %.

Lapin IV.— Les dosages tissulaires ont été les suivants :

	S. libre (mg. 0/00)	S. totale (mg. 0/00)
moelle osseuse ...	120	180
rein	150	200
os	5	10
foie	50	70
Rate.....	40	50
muscles	30	60
poumons	100	120
cerveau	50	80

Lapin V. — La fixation tissulaire a été très réduite.

	S. libre (mg. 0/00)	S. totale (mg. 0/00)
rein	45	70
moelle osseuse ...	0	10
os	0	t
foie	5	20
rate	0	30
muscles	t	10
cœur	0	10
poumons	50	100
cerveau	t	t

Nous trouvons donc une nette différence pour ces deux lapins, et l'injection quotidienne de Rouge Congo a profondément modifié l'élimination du Dagénan.

Chez le lapin V, la concentration sanguine est plus faible, comme si, à la 24e heure, la majeure partie de la S. était éliminée.

— Les concentrations urinaires sont plus élevées et le taux diminue considérablement, 24 heures après l'ingestion.

— La répartition tissulaire est très différente ; les taux sont inférieurs chez le lapin V, comme si le blocage du S.R.E. (1) par le Rouge Congo avait empêché la fixation tissulaire.

Lapin VI.

Jours	Doses	Sulfamidémie en mg. 0/00		Urines			
				Volume des 24 h.	Sulfamidurie en mg. 0/00		Quantité éliminée
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	
1es	1 g.	—	—	—	—	—	—
2e	1 g.	30	—	60	3.000	1.500	180
				10	550	500	5,5
3e	1 g.	40	—	80	550	500	44
4e	1 g.	30	—	80	610	250	48,8
5e	1 g.	20	—	50	300	—	15
6e	—	30	—	10	1.000	—	10
7e	—	30	—	—	1.500	—	(c)
8e	—	—	—	150	700	400	10,3
9e	—	—	—	—	—	—	—
10e	—	0	—	110	400	100	44
11e	—	—	—	—	—	—	—
12e	—	0	—	60	180	25	10,8
13e	—	0	—	—	20	15	—
							368,6

(1) S.R.E. = Système réticulo endothélial.

L'injection intramusculaire a provoqué un œdème important de la patte du lapin.

L'animal a maigri (400 g.) durant l'administration des S. mais après la thérapeutique, l'animal a mangé normalement et est devenu plus vif.

L'élimination s'est prolongée durant 7 jours après le traitement, à un taux appréciable.

L'injection de Soludagénan a entraîné localement une fonte musculaire et une nécrose aseptique des muscles, sans qu'il y ait suppuration nette. Ces lésions musculaires très importantes permettent de comprendre les lésions nerveuses, souvent observées après injection intrarachidienne de cette solution.

Lapin VII. — Poids : 4 kg 400.

Ce lapin recevait 1 g. 20 de sulfamide mélangée à une quantité égale de bicarbobate de Na.

10 octobre : 1 g. 20 de sulfamide,
1 g. 20 de bicarbonate.

11 octobre : *urines* :

	S. totale (mg. 0/00)	S. libre (mg. 0/00)
1)	1.800	1.300
2)	250	80

sang : 35 mg.

Mort au cours de la ponction cardiaque.

Viscères	S. libre (mg. 0/00)	S. totale (mg. 0/00)
foie	t	30
rein	5	40
moelle osseuse	—	10
cœur	—	t
rate	—	24
poumons	—	5

Il est difficile de tirer une conclusion nette de cette expérience interrompue.

Notons toutefois, qu'après cette unique dose de 1 g. 20, la répartition tissulaire dans le foie et le rein est très voisine de celle du sang.

Tous ces animaux ont été examinés immédiatement après leur mort. Un seul, le lapin IV présentait des calculs dans le bassinet, dont les caractères étaient identiques à ceux rencontrés dans le lapin I.

L'examen histologique a été fait par M. le Docteur GUIBERT, et a porté sur des fragments de foie, de rate, de cerveau et de rein. L'examen n'a révélé que peu de lésions.

— Le foie est simplement congestionné, ainsi que la rate.

— Le rein présente parfois de la dégénérescence granulo-graisseuse, peu marquée du reste.

— Dans ces divers organes, les éléments réticulo-endothéliaux ne paraissaient pas excités.

Nulle part, n'a été décelée au microscope la présence de dépôts intracellulaire ou interstitiels pouvant être considérés comme des dépôts de corps sulfamidés.

Dans le parenchyme rénal du lapin IV, certaines cellules rénales des tubes contournés présentent des granulations très fines, au sein d'un cytoplasme peu modifié dans sa structure et avec un noyau bien conservé aussi. Ces granulations donnent la réaction du bleu de Prusse, ces cellules rénales sont donc surchargées de pigments ferrugineux.

III. — **Lapin soumis à des doses normales.**

Le lapin VIII est mort très rapidement et n'a pu être correctement suivi.

Messieurs les Docteurs SERRE et CAZAL ont fait cette expérimentation et ont bien voulu nous communiquer les résultats que nous rapportons.

Jours	Doses	Volume des urines	mg. 0/00 S. totale	Par 24 h. S. libre	Par 24 h. S. totale
1er	0 g. 25	—	—	—	—
2e	0 g. 15	120 cm3	520	120	104
3e	0 g. 25	200	560	130	112
4e	0 g. 25	250	820	120	205
5e	0 g. 25	280	580	120	162
6e	0 g. 25	225	620	120	140
7e	—	320	500	140	160
8e	0 g. 20	270	55	t	15
9e	0 g. 25	360	245	78	88
10e	0 g. 25	420	170	30	72
11e	0 g. 25	240	485	100	116
12e	0 g. 25	160	475	95	76
13e	—	200	410	60	82
14e	—	210	60	10	12
15e	—	330	30	7	10
16e	—	260	5	t. l.	
17e	—	175	4	0	
18e	—	220	5	t. l.	———
19e	—	190	t. l.	0	1.354
20e	—	850	t. l.	0	
21e	—	»	»	0	
22e	—	»	»	0	
23e	—	100	t. n.	t. l.	
24e	—	175	t. n.	t. l.	
25e	—	275	t. n.	t. l.	
26e	—	230	15	t. l.	
27e	—	180	t. l.	0	
28e	—	400	t	t l.	
29e	—	—	—	—	
30e	bleu trypan	310	t. l.	t. l.	
31e	chlorophylle	220	t. l.	t. l.	
32e	bleu trypan	125	t. l.	t. l.	
33e	chlorophylle	60	t. l.	t. l.	
34e	0 g. 25	100	700	150	

D'après SERRE et CAZAL.

Le lapin soumis à la dose quotidienne de 0,25, a bien toléré cette médication.

La diurèse fut peu troublée.

L'élimination s'est faite à doses relativement élevées, puisque la quantité éliminée est de 1 g. 354.

L'élimination persiste très longtemps après la fin du traitement.

Un blocage du tissu réticulo-endothélial par le bleu de trypan et la chlorophylle n'a pas provoqué de libération des sulfamides.

Conclusions.

1°) L'élimination urinaire se fait chez le lapin sous 2 formes : sulfamide libre, sulfamide conjuguée.

Le coefficient de conjugaison est variable et augmente de valeur du début à la fin de l'expérimentation.

2°) L'élimination est très réduite et le coefficient d'élimination S. éliminée / S. ingérée varie suivant les doses.

A fortes doses, la quantité de S. éliminée est infime. Coefficient : 2,8 %.

A dose moyenne, le coefficient d'élimination est supérieur : 6 % à 8,3 %.

A dose faible, poids : 2 kg 600 ; 0 g. 10 par kg de poids, l'élimination est bien supérieure : 1 g. 354 près de 50 %.

3°) Chez deux lapins, nous avons constaté l'existence de calculs rénaux qui sont des calculs riches en sulfamidopyridine et qui proviennent de la précipitation de ces corps.

4°) Les lésions rénales sont minimes du point de vue microscopique, même lorsque ces corps sont employés à haute dose.

5°) L'injection quotidienne de Rouge Congo a modifié l'élimination et la répartition tissulaire des sulfamides chez le lapin.

ÉTUDE

DE L'ÉLIMINATION URINAIRE DES SULFAMIDES

L'étude de l'élimination urinaire des sulfamides porte surtout sur les trois produits les plus couramment employés.

Nous ne relatons dans ce travail que les observations de malades dont l'élimination fut régulièrement suivie ; dans beaucoup d'autres cas, les recherches furent entreprises, mais sont restées fragmentaires. Nous nous permettrons néanmoins, de nous y reporter, bien que ces recherches n'aient pas été publiées.

Nous utiliserons aussi les travaux effectués pendant notre passage à titre d'interne, à la Clinique des Maladies contagieuses.

I. — **Para-amino-phényl-sulfamide** (mai 1937 - France).

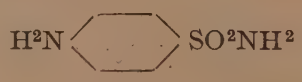
C'est la plus simple des sulfamides.

Elle est aussi appelée 1162 F, chiffre d'inscription du produit au laboratoire qui en a fait la synthèse (FOURNEAU).

Elle est répandue, dans le commerce, sous de multiples noms de spécialités.

Elle est utilisée en comprimés de 0 g. 50 et en pulvérisations sur les plaies. Elle existe aussi en solutions injectables titrées à 0,85 %.

Sa formule chimique est :



Produit polyvalent, surtout actif dans les
streptococcies,
méningococcies,
gonococcies.

Le 1162 F n'a provoqué aucun accident grave et a été bien toléré par les malades.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		1162 F.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
JUILLET 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
19	.	.	4 g.	.	.	.	100	80	500	400	300	200	.
20	.	.	4 g.	8 g.	.	.	120	70	500	1.200	700	600	800
21	.	.	4 g.	12 g.	.	.	.	.	1.200	2.400	1.200	2,640	3,440
22	.	.	6 g.	18 g.	.	.	.	.	1.000	1.000	400	1,000	4,640
23	.	.	5 g.	23 g.	120	.	90	50	850	1.000	300	850	5,190
24	.	.	5 g.	28 g.	.	.	.	.	700	.	.	700	6,190
25	.	.	4 g.	32 g.	.	.	80	30	700	900	250	630	6,820
26	.	.	3 g.	35 g.	.	.	.	.	500	800	180	400	7,220
27	.	.	2 g.	37 g.	.	.	.	.	1.200	700	100	840	8,060
28	.	.	1 g.	38 g.	70	.	50	10	500	550	50	275	8,335
29	.	1er	.	.	.	.	.	.	600	500	40	300	8,635
30	.	.	.	.	.	.	40	.	500	.	.	150	8,785
1	.	.	.	.	.	.	.	.	400	200	20	80	8,865
2	.	.	.	.	60	.	30	5	600	90	10	54	8,919
3	.	5e	.	.	.	.	.	.	900	50	t	45	8,964
4	.	6e	.	.	.	.	10	t	1.100	25	t	27,5	8,991,5
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

OBSERVATION N° 1

X..., 31 ans.

Angine rouge

poussée fébrile, ayant nécessité une augmentation des doses.

COMMENTAIRES

1°) Elimination urinaire.

Elimination totale : 8 g. 999.
Taux de concentration maximum dans les urines : 1.200 mg.
Rapport de conjugaison : S. conjuguée/S. totale : d'emblée très élevé.
Le coefficient d'élimination est de 23,6 %.

2°) La sulfamidomyélie est toujours supérieure à la sulfamidémie.
Taux persistant après la fin du traitement.
Le sang contenait 10 mg. ‰ de S., 5 jours après la fin du traitement.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		1162 F.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
JANVIER 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
22	1er	.	2 g.	.	.	.	.	.	1.200	800	600	960	960
23	2e	.	4 g.	6 g.	110	.	60	30	1.000	1.500	1.000	1,500	2,460
24	3e	.	4 g.	10 g.	.	.	.	.	600	3.000	1.500	1,800	3,260
25	4e	.	4 g.	14 g.	.	.	.	.	850	3.000	2.000	2,550	5,810
26	5e	.	4 g.	18 g.	90	.	60	.	900	2.500	1.800	2,250	8,060
27	6e	.	4 g.	22 g.	.	.	.	.	700	2.500	1.000	1,750	9,810
28	7e	.	2 g.	24 g.	.	.	50	30	800	1.000	750	800	10,610
29	8e	.	2 g.	26 g.	.	.	.	.	1.000	1.500	1.000	1,500	12,110
30	9e	1er	.	.	.	.	.	.	1.200	1.500	1.000	1,800	13,910
31	10e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	200	50	220	14,130
1	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	400	40	530	14,660
2	.	.	.	.	.	.	.	.	1.400	20	5	28	14,688
3	.	5e	R.C.	.	60	.	10	t	.	.	.	.	14,721
4	.	.	.	.	.	.	t	t	1.100	50	30	55	14,776
5	15e	.	.	.	t	.	t	0	1.000	25	15	25	14,801

OBSERVATION N° 2

B..., 32 ans

Sujet sain.

COMMENTAIRES

Elimination des sulfamides :

La quantité totale éliminée est : 15 g. 012.
Le taux maximum est de 3 g.
Le rapport S. libre / S. conjuguée est très variable ainsi que le coefficient de conjugaison.
L'injection de Rouge Congo ne provoque qu'une très légère libération.
L'élimination persiste 18 jours après la fin du traitement.
Le coefficient d'élimination est de 57,69 %.

La sulfamidomyélie est supérieure à la sulfamidémie.
Elle est de 60 mg. °/₀₀, 5 jours après le traitement.

	S.T.	S.L.
(1)	10	5
(2)	30	20
(3)	40	20
(4)	25	10

6	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	20	10	24	14,825
7	.	.	.	.	.	.	.	.	1.100	25	10	27,5	14,852,5
8	.	10e	.	.	.	.	.	.	1.300	25	10	32,5	14,885
9	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	30	10	45	14,930
10	20e	.	.	.	.	.	.	.	1.200	25	5	30	14,960
11	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	5	0	5	14,965
12	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	25	10	37,5	15,002
13	.	15e	.	.	.	.	.	.	1.200	t	t	t	»
14	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	0	t	»
15	25e	.	.	.	.	.	.	.	1.200	t	0	t	»
16	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500				
17	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	10	0		15,012
18	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	0	t	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

NOTE

S.t. = Sulfamide totale.

S.l. = Sulfamide libre.

t = traces.

R.B. = Déblocage de la sulfamide par inj.i.v. de Rose Bengale.

R.C. = Déblocage de la sulfamide par inj.i.v. de Rouge Congo.

Les urines prélevées de 6 heures en 6 heures, donnent lieu à des dosages fractionnés, après l'injection du colorant durant 24 heures.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		1162 F.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
22	1er	.	2 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	2e	.	4 g.	6 g.	.	.	.	.	1.050	800	600	8,400	.
24	3e	.	4 g.	10 g.	.	.	.	.	850	1.200	600	1,020	1,860
25	4e	.	4 g.	14 g.	130	.	120	80	1.000	1.500	1.000	1,500	3,360
26	5e	.	4 g.	18 g.	.	.	.	.	750	1.200	1.000	1,500	4,860
27	6e	.	2 g.	20 g.	.	.	.	.	800	2.000	1.000	1,600	6,460
28	0	.	2 g.	22 g.	.	.	.	.	1.000	1.000	750	1,000	7,460
29	7e	.	2 g.	24 g.	.	.	.	.	500	1.000	1.250	1,000	8,460
30	8e	1er	.	.	60	.	50	40	11.00	500	400	550	9,010
1	9e	.	.	.	.	.	.	.	1.000	450	300	495	9,505
2	10e	.	.	.	.	.	.	.	1.150	100	50	115	9,620
3	.	.	.	.	.	.	.	.	1.250	30	20	37,5	9,657,5
4	.	5e	.	.	t	t	t	t	1.250	5	t	6,25	9,663,75
5	.	.	R.C.	.	.	.	.	.	1.200	.	.	.	.
							t	t	1.100	20	20	22,5	9,607,25

OBSERVATION N° 3

M..., 75 ans.

Sclérose cardio-artérielle avec Insuffisance ventriculaire gauche.

Bronchite

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 9 g. 812.
Taux maximum de concentration : 1.500 mg. °/₀₀.
Phénomènes de conjugaison : peu importants.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est, le plus souvent, inférieur à l'unité.
L'injection de Rouge Congo ne provoque qu'une très légère élimination de S.
Persistance de l'élimination : 19 jours.
Coefficient d'élimination : 40,8 °/₀₀.

2°) La sulfamidomyélie est supérieure à la sulfamidémie.
Il n'existe pas de rétention médullaire.

	S.T.	S.L.
Déblocage	10	15
Rouge Congo	10	15
	15	20
	5	10

7	15e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	20	10	20	9,717,25
8	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	20	15	20	9,737,25
9	.	10e	.	.	.	.	.	.	1.100	10	10	1,1	9,748,25
10	.	.	.	.	.	.	.	.	900	5	5	4,5	9,752,75
11	.	.	.	.	.	.	0	0	1.500	30	25	45	9,797,75
12	20e	.	.	.	.	.	.	.	1.500	10	t	15	9,812,75
13	.	.	.	.	.	.	.	.	1.700	t	t	t	.
14	.	15e	.	.	.	.	.	.	1.300	t	0	.	.
15	.	.	.	.	0		.	0	1.400	t	0	.	.
16	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.
17	25e	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	t	t	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

DATES			Traitement 1162 F.		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour				MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
MARS 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
24	1	.	5 g.		.	.	.	.	.	.	.	.	.
25	2	.	4 g.	9 g.	100	.	60	30	1.400	750	500	1,050	1,050
26	3	.	4 g.	13 g.	.	.	.	.	1.500	1.000	700	1,500	2,550
27	4	.	4 g.	17 g.	.	.	.	.	1.400	1.300	1.300	1,820	4,370
28	5	.	4 g.	21 g.	.	.	.	.	1.300	1.500	1.200	1,950	6,320
29	6	.	3 g.	24 g.	.	.	.	.	1.500	1.600	1.200	2,080	8,400
30	7	.	3 g.	27 g.	.	.	70	30	1.100	1.300	800	1,430	9,830
31	8	1er	.	.	.	.	.	.	1.150	1.300	900	1,495	11,325
1	9	.	.	.	.	.	.	.	1.100	500	150	550	11,875
2	10	.	.	.	.	.	.	.	1.000	130	100	130	12,005
3	11	.	.	.	.	.	.	.	1.000	80	50	80	12,085
4	12	5e	.	.	.	.	0	0	900	80	50	72	12,157
5	13	.	.	.	.	.	.	.	350	40	20	34	12,191

OBSERVATION N° 4

C..., 33 ans.

Déficience psychique.
Congestion pulmonaire banale

COMMENTAIRES

1°) Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 12 g. 438.
Taux de concentration maximum dans les urines : 1.600 mg. °/₀₀.
Rapport : S. conjuguée / S. libre : généralement inférieur à l'unité.
L'élimination persiste 20 jours après le traitement.
Le coefficient d'élimination est de : 46 %.

2°) Une seule sulfamidomyélie a été faite, le malade refuse toute autre ponction sternale. La sulfamidémie est plus élevée en fin de traitement.

8	16	.	.	.	.	.	0	0	1.500	25	5	37,5	12,273
9	17	10e	.	.	.	.	.	.	1.500	40	20	60	12,333
10	18	.	.	.	.	.	.	.	1.100	20	5	22	12,355
11	19	.	.	.	.	.	.	.	1.200	10	t	12	12,367
12	20	.	.	.	.	.	0	0	2.200	t	t	t	.
13	21	.	.	.	.	.	.	.	1.300	t	t	t	.
14	22	15e	.	.	.	.	.	.	1.600	10	t	16	12,383
15	23	.	.	.	.	.	.	.	1.100	50	20	55	12,438
16	24	.	.	.	.	.	.	.	1.400	t	t	t	.
17	25	.	.	.	.	.	.	.	1.800	t	0	»	.
18	26	20e	.	.	.	.	.	.	1.000	t	0	»	.
19	27	.	.	.	.	.	.	.	2.000	.	.	.	.
20	28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		1162 F.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
10	1er	.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17	2e	.	5 g.	15 g.	.	.	70	50	500	1.400	900	700	.
18	3e	.	5 g.	20 g.	.	.	.	.	900	2.400	1.500	2,140	2,840
19	4e	.	4 g.	24 g.	.	.	.	.	750	2.200	1.800	1,650	3,790
20	5e	.	4 g.	28 g.	.	.	60	30	1.000	1.500	1.100	1,500	5,250
21	6e	.	3 g.	31 g.	.	.	.	.	800	1.100	900	880	6,130
22	7e	.	3 g.	34 g.	.	.	.	.	900	1.200	700	1,080	7,210
23	8e	.	3 g.	37 g.	.	.	.	.	1.100	900	400	990	8,200
24	9e	.	3 g.	40 g.	.	.	40	25	1.000	1.000	600	1.000	9,200
25	10e	.	3 g.	43 g.	.	.	.	.	800	1.600	800	1,280	10,480
26	11e	.	3 g.	46 g.	.	.	.	.	900	1.600	800	1,440	10,920
27	12e	.	3 g.	49 g.	.	.	35	20	1.050	1.400	600	1,470	11,390
28	13e	.	3 g.	52 g.	.	.	.	.	800	800	400	640	12,030
29	14e	.	2 g.	54 g.					1.050				

OBSERVATION N° 5

M..., 65 ans ; poids : 40 kg

Congestion pleuro-pulmonaire.

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire**

Quantité totale de S. éliminée : 15 g. 342.
Taux de concentration maximum dans les urines : 2.400 mg. °/₀₀.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre devient supérieur à l'unité en fin d'élimination.
L'élimination persiste pendant 12 jours après la fin du traitement.
Le coefficient d'élimination est de : 27,5 %.

2°) **Circulation des sulfamides.**
La sulfamidémie baise progressivement du début à la fin du traitement.

31	16e	1er	.	.	.	.	.	.	2.000	800	300	800	14,300
1	17e	.	.	.	.	.	.	.	1.200	600	200	720	15,020
2	18e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	150	20	165	15,185
3	19e	.	.	.	.	.	.	.	1.300	60	t	78	15,263
4	20e	5e	.	.	.	.	.	.	1.200	20	t	24	15,287
5	21e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	5	t	55	15,342
6	22e	.	.	.	.	.	0	0	1.400	t	t	t	»
7	23e	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	t	t	»
8	24e	.	.	.	.	.	.	.	900	t	0	t	.
9	25e	10e	.	.	.	.	.	.	1.200	t	0	t	.
10	26e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	0	t	0	.
11	27e	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	t	t	.

II. — La Sulfapyridine

ou

α(para-amino-phényl-sulfamido)pyridine.

C'est un dérivé pyridinique du 1162 F, la substitution portant sur le groupement sulfamide.

Il est connu sous le nom de 693 M et B, ou Dagénan, nom qui lui vient de la petite ville où Ewins et Philipps en firent la synthèse.

Sa formule chimique est :

Il est peu soluble dans l'eau, par contre, son sel de soude (Soludagénan) est soluble à 50 % et est présenté en solution injectable à 33 %.

Ce corps a la même polyvalence thérapeutique que le 1162 F, mais serait plus actif que lui sur le pneumocoque.

L'élimination de cette sulfamide a été suivie chez différents malades dont 4 présentaient des lésions viscérales :

hépatites hydropigènes,
néphrites.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
14	1er	.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	.	.	5 g.	10 g.	.	.	.	.	1.000	1.100	900	1,100	.
16	.	.	4 g.	14 g.	140	120	120	100	500	1.500	1.200	1,350	2,450
17	.	.	4 g.	18 g.	.	.	.	.	800	1.600	1.200	1,280	3,730
18	5e	.	4 g.	22 g.	.	.	.	.	500	1.300	1.100	650	4,380
19	.	.	3 g.	25 g.	.	.	.	.	1.000	1.000	700	1,000	5,000
20	.	.	3 g.	28 g.	.	.	.	.	750	1.400	900	1,050	6,050
21	.	.	3 g.	31 g.	.	.	.	.	1.100	900	700	990	7,040
22	.	.	3 g.	34 g.	.	.	.	.	750	1.100	800	820	7,860
23	10e	.	3 g.	37 g.	.	.	.	.	750	1.000	750	750	8,610
24	.	.	3 g.	40 g.	.	.	.	.	1.000	1.200	800	1,200	9,810
25	.	.	2 g.	42 g.	.	.	.	.	750	1.400	800	1,050	9,860
26	.	.	2 g.	44 g.	.	.	.	.	600	1.000	600	600	10,460
27	.	.	2 g.	46 g.	.	.	.	.	500	.	.	(?)	(?)
28	15e	.	2 g.	48 g.					800	900	500	720	11,180

OBSERVATION N° 6

P..., 82 ans.

Pneumonie de la base droite.

Foyer secondaire, qui a nécessité une 2e cure sulfamidée.

Guérison complète.

COMMENTAIRES

Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 16 g. 552.
Taux de concentration maximum des urines : 1.600 mg. ‰.
Le phénomène de conjugaison varie d'un jour à l'autre ;
ainsi que le rapport : S. conjuguée / S. libre.
Persistance de l'élimination : 13 jours après la fin du traitement.
Le coefficient d'élimination est de 25 %.
La malade a refusé ensuite les ponctions sternales et les prises de sang.

29	.	.	.	.	.	.	.	.	500	600	450	300	11,480
30	.	.	5 g.	53 g	.	.	.	.	400	400	150	160	11,540
1	.	.	4 g.	57 g.	.	.	.	.	600	1.200	800	720	12,260
2	.	.	3 g.	60 g.	.	.	.	.	700	1.600	1.100	1.120	13,380
3	20e	.	2 g.	62 g.	.	.	.	.	700	1.600	1.200	1,120	14,400
4	.	1er	.	.	.	.	.	.	800	1.500	1.100	1,200	15,600
5	.	.	.	.	.	.	.	.	850	600	350	510	16,110
6	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	100	20	100	16,210
7	.	.	.	.	.	.	.	.	900	30	5	270	16,670
8	25e	5e	.	.	.	.	.	.	1.100	t	t	»	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	0	»	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	900	t	0	»	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	1.100	30	10	33	16,503
12	.	.	.	.	.	.	.	.	800	50	15	40	16,543
13	30	10e	.	.	.	.	.	.	900	10	4	9	16,552
14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
MARS 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
25	.	.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26	2	.	3 g.	6 g.	.	.	.	.	400	700	650	280	.
27	3	.	3 g.	9 g.	130	.	120	.	600	900	800	540	820
28	4	.	2 g.	11 g.	.	.	.	.	700	1.300	800	910	1,730
29	5	.	2 g.	13 g.	.	.	.	.	400	1.200	850	560	2,290
30	6	.	1 g.	14 g.	.	.	.	.	500	1.300	900	650	2,940
31	7	1	.	.	.	.	.	.	750	1.000	300	750	3,690
1	8	.	.	.	40	.	30	.	700	400	150	280	3,970
2	9	.	.	.	.	.	.	.	800	200	100	160	4,130
3	10	.	.	.	.	.	.	.	600	80	50	48	4,178
4	11	5e	.	.	.	.	0	0	800	90	40	72	4,250
5	12	.	.	.	.	.	.	.	700	30	20	21	4,271
6	13	.	.	.	.	.	.	.	900	15	10	13,5	4,284,5
7	14	.	.	.	.	.	0	0	1.000	15	5	15	4,299
8	15	.	.	.	.	.	.	.	700	10	5	7	4,306,5

OBSERVATION N° 7.

G..., 80 ans.

Congestion pulmonaire chez une femme présentant une **sclérose cardio-vasculaire.**

Le Dagénan, mal toléré, a été remplacé par du Solu dagénan (14 g.).

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 4 g. 477.
Taux maximum de concentration : 1.300 mg. °/₀₀.
Phénomène de conjugaison : n'est pas très marqué.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre ne devient supérieur à l'unité qu'après le traitement.
L'injection de Rouge Congo ne provoque pas de libération de S.
Persistance de l'élimination : 25 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 31,9 %.

2°) La sulfamidomyélie et la sulfamidémie ont été très élevées au début.
Le 11e jour, il ne persiste que des traces de S. dans la moelle sternale.

9	16	10e	.	.	.	.	.	.	720	5	t	3,6	4,300
10	17	.	.	.	t	.	t	t	600	10	0	6	4,316
11	18	.	.	R.C.	.	.	.	.	.	.	.	Déblocage	
12	19	.	.	.	.	.	.	.	900	30	10	27	4,343
13	20	.	.	.	.	.	.	.	800	40	10	32	4,375
14	21	15e	.	.	t	.	.	.	1.000	50	20	50	4,420
15	22	.	.	.	.	.	0	0	900	10	t	9	4,429
16	23	.	.	.	.	.	.	.	»	t	t	.	.
17	24	.	.	.	.	.	.	.	»	t	0	.	.
18	25	.	.	.	.	.	.	.	»	t	0	.	.
19	26	20e	.	.	.	.	.	.	»	t	0	.	.
20	27	.	.	.	.	.	.	.	700	10	t	7	4,436
21	28	.	.	.	.	.	.	.	1.000	30	t	30	4,466
22	29	.	.	.	.	.	.	.	1.100	10	0	11	4,477
23	30	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
24	31	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

	S.T.	S.L.
(1)	t	0
(2)	10	t
(3)	20	5
(4)	20	10

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
MARS 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
28	1	.	3 g.	.	.	.	.	.	1.000	.	.	.	.
29	2	.	3 g.	6 g.	50	.	40	30	500	800	750	400	.
30	3	.	2 g.	8 g.	.	.	.	.	500	1.200	800	600	1,000
31	4	.	2 g.	10 g.	.	.	50	30	500	1.100	600	550	1,550
1	5	.	1 g.	11 g.	.	.	.	.	700	1.000	500	700	2,250
2	6	.	1 g.	12 g.	.	.	.	.	500	600	400	200	2,550
3	7	.	1 g.	13 g.	.	.	.	.	600	500	250	250	2,800
4	8	1er	.	.	.	.	20	5	800	500	200	400	3,200
5	9	.	.	.	.	.	.	.	300	400	90	120	3,290
6	10	.	.	.	.	.	.	.	1.100	200	80	220	3,370
7	11	.	.	.	.	.	.	.	400	40	20	80	3,410
8	12	5e	.	.	.	.	t	0	1.000	25	15	25	3,435
9	13	.	.	.	.	.	.	.	800	15	10	20	3,450
10	14	.	.	.	.	.	.	.	700	15	10	10	3,465
11	15	.	.	.	.	.	5	t	650	10	t	6,5	3,475

OBSERVATION N° 8.

M..., 58 ans.

Congestion pulmonaire

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 3 g. 640.
Taux maximum de concentration : 1.200 mg. °/oo.
Le phénomène de conjugaison est important surtout à la fin du traitement.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre ne devient supérieur à 1 que le dernier jour du traitement.
Persistance de l'élimination : jusqu'au 21e jour, avec de petits déblocages spontanés.
Coefficient d'élimination : 28 %.

2°) La sulfamidémie est peu élevée et présente des taux variables.

12	16	.	.	.	.	.	.	.	1.100	15	5	5,5	3,490
13	17	10e	.	.	.	.	.	.	800	10	t	9	3,500
14	18	.	.	.	.	.	.	.	700	5	t	3,5	3,505
15	19	.	.	.	.	.	0	0	800	t	0	.	.
16	20	.	.	.	.	.	.	.	1.000	0	0	.	.
17	21	.	.	.	.	.	.	.	500	10	t	.	3,515
18	22	15e	.	.	.	.	.	.	900	5	t	.	3,520
19	23	.	.	.	.	.	.	.	700	t	0	.	.
20	24	.	.	.	.	.	.	.	.	10	t	.	3,630
21	25	.	.	.	.	.	.	.	.	0	t	.	3,640
22	26	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
23	27	20e	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
24	28	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
25	29	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
26	30	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M. B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
25	1	.	4 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26	2	.	4 g.	8 g.	30	.	40	30	500	400	80	200	.
27	3	.	3 g.	11 g.	.	.	.	.	1.500	600	400	900	1,100
28	4	.	3 g.	14 g.	.	.	80	60	3.000	600	320	1,800	2,900
29	5	.	3 g.	17 g.	.	.	.	.	1.200	200	150	240	3,140
30	6	.	3 g.	20 g.	.	.	.	.	300	600	320	180	3,320
1	7	.	3 g.	23 g.	70	40	70	60	500	1.600	1.200	800	4,120
2	8	.	3 g.	26 g.	.	.	.	.	800	1.000	400	800	4,920
3	9	.	3 g.	29 g.	.	.	.	.	900	1.600	800	1,440	6,360
4	10	1er	.	.	.	.	20	10	90	1.800	1.200	1,620	7,980
5	11	.	.	.	.	9	.	.	1.000	1.600	300	600	8,580
6	12	.	.	.	80	50	15	5	1.600	600	400	960	0,540
7	13	.	R.C.	.	.	.	.	.	500	90	.	.	(1) 9,940
8	14	5e		.	t	.	t	t	500	800	300	400	10,340

OBSERVATION N° 9.

C..., 71 ans.

Congestion pulmonaire de la base droite chez un polyscléreux.

COMMENTAIRES

1° Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 11 g. 934.
Taux maximum de concentration : 1.600 mg. °/₀₀.
Le phénomène de conjugaison est peu marqué.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est variable, puis devient supérieur à l'unité.
Injection de Rouge Congo : provoque une élimination nette de S.
Persistance de l'élimination : 21 jours après le traitement, avec déblocage spontané.
Coefficient d'élimination : 41 %.

2°) La sulfamidomyélie est, au début, peu accentuée ; elle s'élève ensuite et, 3 jours après le traitement, il existe une rétention nette, 80 mg. °/₀₀, qui cède à l'injection de Rouge Congo.

10	16	.	.	.	.	.	.	.	700	300	50	210	11,320
11	17	.	.	.	.	.	.	.	1.500	100	t	150	11,470
12	18	.	.	.	.	.	.	.	2.000	60	20	120	11,590
13	19	10e	.	.	.	.	.	.	1,000	60	10	60	11,650
14	20	.	.	.	.	.		.	1.200	50	10	60	11,710
15	21	.	.	.	.	.	t	t	1.500	30	10	45	11,755
16	22	.	.	.	.	.	.	.	2.000	10	5	40	11,795
17	23	.	.	.	.	.	.	.	1.000	t	0	t	»
18	24	15e	.	.	.	.	.	.	1.500	20	t	30	11,825
19	25	.	.	.	.	.	.	.	1.400	30	5	42	11,867
20	26	.	.	.	.	.	.	.	1.500	20	t	30	11,890
21	27	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	t	.
22	28	.	R.C.	.	t	.	0	.	1.500	15	5	27,5	11,917
23	29	20e	.	.	.	.	.	.	1.200	15	10	16,5	11,934
24	30	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	.	.
25	31	.	.	.	.	.	p	.	.	0	0	.	.

(1)

		S.T.	S.L.
Déblocage R. Congo	(1)	600	300
	(2)	800	380
	(3)	900	400
	(4)	800	400

R. SA RRAN

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		Soludagénan		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
JANV. 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
22	1er	.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	2e	.	4 g.	7 g.	.	.	.	.	500	1.500	1.200	750	750
24	3e	.	3 g.	10 g.	70	.	70	40	500	2.000	1.500	1.000	1,750
25	4e	.	3 g.	13 g.	.	.	.	.	250	2.000	1.500	500	2,250
26	5e	.	3 g.	16 g.	.	.	.	50	500	1.800	1.400	900	3,150
27	6e	.	3 g.	19 g.	.	.	.	.	500	2.500	1.000	1,250	4,400
28	7e	.	3 g.	22 g.	.	.	50	20	1.000	1.800	400	1,800	6,200
29	8e	.	1 g.	23 g.	.	.	.	.	1.000	1.800	400	1,800	8,000
30	9e	1er	.	.	.	.	.	.	800	1.100	200	880	8,800
31	10e	.	.	.	.	.	10	t	1.000	200	80	200	9,080
1	11e	.	.	.	.	.	.	.	1.250	80	30	100	9,180
2	12e	.	.	.	.	.	.	.	1.000	70	15	70	9,250
3	13e	5e	.	.	.	.	.	.	1.100	70	15	77	9,327
4	14e		.	.	.	.	.	.	900	60	10	54	9,381

OBSERVATION N° 10

P..., 40 ans.

Colibacillurie

COMMENTAIRES

Ce malade avait déjà mal toléré les S. par la bouche, et a recu du Solu Dagénan.

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 9 g. 897.
Taux maximum de concentration : 2.000 mg. %.
Le phénomène de conjugaison a été très important dès les premiers jours du traitement.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est rapidement supérieur à l'unité.
L'injection de Rouge Congo - ne provoque qu'une élimination minime.
Persistance de l'élimination : 22 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 43 %.

2°) La sulfamidomyélie est égale à la sulfamidémie au 1er dosage. La moelle sternale contient des traces 17 jours après le trai-

7	17	.	.	.	.	.	.	.	1.100	60	30	66	9,555
8	18	10[e]	.	.	.	.	.	.	1.200	80	30	96	9,651
9	19	.	.	.	.	.	.	.	1.500	40	15	60	9,711
10	20	.	.	.	.	.	.	.	1.100	20	10	22	9,733
11	21	.	.	.	.	.	.	.	1.000	150	60	150	9,883
12	22	.	.	.	.	.	.	.	600	10	t	6	9,889
13	23	15[e]	.	.	.	.	.	.	1.000	t	t	.	.
14	24	.	.	.	t	.	0	0	1.200	t	0	.	.
15	25	.	R.C.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16	26	.	.	.	.	.	.	.	800	10	t	8	9,897
17	27	.	.	.	.	.	0	0	900	5	t	.	.
18	23	20[e]	.	.	.	.	.	.	1.000	t	t	.	.
19	29	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
20	30	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
21	31	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
22	32	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

	S.T.	S.L.
(1)	t	o
(2)	5	t
(3)	10	t
(4)	15	5

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
MAI 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
28	1er	.	4 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
29	2	.	4 g.	8 g.	.	.	60	40	1.500	500	500	750	750
30	3	.	4 g.	12 g.	.	.	.	.	1.900	750	550	1,425	2,175
31	4	.	4 g.	16 g.	.	.	.	.	1.400	750	550	1,050	3,225
1	5	.	4 g.	20 g.	.	.	.	.	1.500	850	650	1,275	4,500
2	6	.	4 g.	24 g.	60	.	50	40	1.500	850	650	1,275	5,775
3	7	.	3 g.	27 g.	.	.	.	.	500	500	200	250	6,025
4	8	.	3 g.	30 g.	.	.	.	.	1.500	350	200	525	6,050
5	9	.	.	.	40	.	30	20	1.300	400	150	520	6,570
6	10	.	3 g.	33 g.	.	.	.	.	1.700	200	80	340	6,910
7	11	.	3 g.	36 g.	.	.	.	.	2.000	450	200	900	7,810
8	12	1er	.	.	.	.	.	.	1.300	500	250	650	8,460
9	13	.	.	.	.	.	.	.	1.500	500	250	750	9,210

OBSERVATION N° 11

B..., 55 ans.

Bronchyte aiguë diffuse, chez un éthylique.

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 10 g. 067.
Taux de concentration maximum dans les urines : taux relativement peu élevé : 850 mg. °/₀₀.
Le coefficient : S. conjuguée / S. libre est rapidement supérieur à l'unité.
L'élimination persiste pendant 14 jours, après la fin du traitement.
Le coefficient d'élimination est de 28 %.

2°) **Circulation des sulfamides.**

Sulfamidomyélie supérieure à la sulfamidémie.
Rétention médullaire légère 9 jours après la fin du traitement.

13	17	.	.	.	.	.	.	.	1.800	10	t	18	10,002
14	18	.	.	.	.	.	.	.	1.800	15	5	27	10,029
15	19	.	.	R.C.	5	.	0	0	1.200	t	t	t	.
16	20	10e	.	.	.	.	.	.	1.250	t	t	t	.
17	21	.	.	.	.	.	.	.	1.700	5	t	8,5	10,037,5
18	22	.	.	.	.	.	.	.	1.500	20	5	30	10,067,5
19	23	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	.	.
20	24	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	.	.
21	52	15e	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
NOV. 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
10	1er	.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	2e	.	3 g.	6 g.	.	.	.	.	750	1.000	700	750	.
12	3e	.	2 g.	8 g.	.	.	60	40	600	1.500	1.200	900	1,650
13	4e	.	2 g.	10 g.	.	.	.	.	300	1.500	1.200	500	2,150
14	5e	.	1 g.	11 g.	.	.	30	20	320	1.200	.	380	2,230
15	.	.	0,50	11,50	.	.	.	.	400	1.000	400	400	2,630
16	.	.	.	.	.	.	10	.	500	500	200	250	2,880
17	.	.	5 g.	16,5	.	.	20	10	600	200	120	80	2,960
18	.	.	4 g.	20,5	.	.	.	.	500	1.500	1.200	750	3,710
19	10e	.	3 g.	23,5	.	.	80	50	600	1.600	750	960	4,670
20	.	.	3 g.	26.5	.	.	.	.	800	1.200	400	960	5,630
21	.	.	3 g.	29,5	.	.	.	.	700	1.200	.	840	6,470
22	.	.	2 g.	31,5	.	.	.	.	600	1.000	450	270	6,740
23	.	.	2 g.	33,5	.	.	.	.	700	950	400	675	7.415

OBSERVATION N° 12.

G... Elisabeth, 81 ans.

Broncho-pneumonie avec oligurie albuminurie.

Urée du sérum : 0,90.

COMMENTAIRES

Le traitement par le Dagénan provoque une amélioration des signes généraux. Diminution du taux de l'urée de sérum 0,60
0,40.
Les signes pulmonaires persistent et il se produit des poussées fébriles qui expliquent les prises successives de Dagénan.

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 9 g. 934.
Taux maximum de concentration : 1.500 mg. °/₀₀.
Le phénomène de conjugaison est important.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est variable.
L'injection de Rouge Congo ne provoque qu'une légère élimination.
Coefficient d'élimination : 25,2 %.

2°) La sulfamidémie a été très

25	.	.	1 g.	36,5	.	.	.	.	500	600	250	300	8,275	
26	.	.	0	.	.	.	.	.	900	300	150	270	8,545	
27	.	.	0	.	.	.	.	.	1.000	250	150	250	8,795	
28	.	.	0	.	.	.	.	.	800	150	90	120	8,915	
29	20	.	1 g.	39,5	.	.	.	.	700	250	130	175	9,190	
30	.	.	1 g.	37,5	.	.	20	10	700	400	150	280	9,470	
1	.	.	1 g.	39,5	.	.	.	.	1.000	150	80	150	9,620	
2	.	1	.	.	.	.	.	.	600	100	60	60	9,680	
3	.	2	.	.	.	.	.	.	400	140	50	56	9,736	
4	25	3	.	.	.	.	.	.	800	150	70	120	9,856	
5	.	4	.	.	.	.	.	.	900	20	10	18	9,874	
6	.	5	.	.	t	.	t	t	800	10	t	8	9,882	
7	.	6	R.C.	.	.	.	.	.	1.050	.	.	52,5	.	
8	.	7	.	.	.	.	.	.	950	30	t	28,5	.	
9	30	8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
10	.	9	.	.	.	.	.	.	.	t	.	.	.	

	S.T.	S.L.
(1)	30	10
(2)	60	20
(3)	80	30
(4)	50	10

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
MAI 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
3	1er	.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	2e	.	5 g.	10 g.	70	40	80	40	1.200	1.500	1.200	1,800	.
5	3e	.	5 g.	15 g.	.	.	.	.	1.200	1.800	1.200	2,160	3,960
6	4e	.	5 g.	20 g.	.	.	80	50	600	2.000	1.300	1,200	5,160
7	5e	.	5 g.	25 g.	.	.	.	.	1.500	1.600	1.100	2,400	7,560
8	.	.	5 g.	30 g.	.	.	.	.	2.000	1.200	900	2.400	9,960
9	.	.	4 g.	34 g.	.	.	.	.	1.700	1.600	1.100	2,700	12,560
10	.	.	4 g.	38 g.	.	.	60	30	2.200	1.200	900	1,640	14,200
11	.	.	4 g.	42 g.	.	.	.	.	1.500	1.100	750	1,650	15,850
12	10e	.	3 g.	45 g.	.	.	70	.	1.000	1,050	650	1,050	16,900
13	.	.	3 g.	48 g.	.	.	.	.	1.300	800	550	104	17,004
14	.	.	3 g.	51 g.	.	.	.	.	1.000	600	300	600	17,604
15	.	.	2 g.	53 g.	50	.	50	30	1.200	800	400	960	18,564
16	.	.	2 g.	55 g.	.	.	.	.	1.000	500	200	500	19,664

OBSERVATION N° 13

Cab..., 60 ans

Pneumonie de la base droite.

COMMENTAIRES

1°) Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 21 g. 393.
Taux maximum de concentration : 2.000 mg. °/₀₀.
Le phénomène de conjugaison ne devient important que le 12e jour du traitement.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre ne devient supérieur à 1 qu'après cette date.
L'injection de Rose Bengale ne provoque pas de libération de S.
Persistance de l'élimination : 15 jours.
Coefficient d'élimination : 38,2 %.

2°) La sulfamidomyélie est inférieure à la sulfamidémie ; elle lui devient égale, puis supérieure ; la rétention médullaire est peu élevée.

18	.	1es	.	.	.	.	45	.	1.500	250	140	375	20,639		
19	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	120	40	240	20,879		
20	.	.	.	.	.	.	.	.	1.700	150	50	255	21,134		
21	.	.	.	.	40	.	20	0	1.900	50	20	95	21,229		
22	20e	5e	.	.	.	.	.	.	1.500	20	5	30	21,259		
23	.	.	.	.	.	.	.	.	1.400	10	t	14	21,273		
24	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	30	t	45	21,318		
25	.	.	.	.	.	.	.	.	2.500	t	t	.	.		
26	.	10e	.	.	.	.	.	.	1.500	t	0	.	.		
27	25e	.	.	.	.	.	.	.	2.000	15	t	30	21,348		
28	.	.	R.B.	.	t	.	0	0	1.500	30	5	45	21,393	S.T.	S.L.
29	.	.	.	.	.	.	.	.	1.700	.	.	.	.	t	0
30	.	.	.	.	.	.	.	.	»	10	0	.	.	10	t
31	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	30	10
1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	.	.	.	20	5

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
OCT. 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
5	1	.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	2	.	3 g.	6 g.	.	.	.	.	1.300	250	150	325	.
7	3	.	2 g.	8 g.	.	.	.	.	1.300	600	350	1,140	1,465
8	4	.	2 g.	10 g.	.	.	.	.	1.750	700	350	1,225	2,690
9	5	.	1 g.	11 g.	.	.	.	.	1.500	450	200	675	3,365
10	6	.	1 g.	12 g.	.	.	.	.	1.100	650	250	715	4,080
11	7	1er	.	.	.	.	.	.	1.500	500	220	750	4,830
12	8	.	.	.	.	.	.	.	1.300	250	150	325	5,155
13	9	.	.	R.C.	7	.	.	.	1.200	200	150	260	5,415
14	10	.	.	.	0	.	.	.	1.500	150	100	225	5,640
15	11	5e	.	.	.	.	.	.	1.500	70	30	105	5,745
16	12	.	.	.	.	.	.	.	2.000	40	20	60	5,805
17	13	.	.	.	.	.	.	.	2.250	10	t	22,5	5,827,5
18	14	.	.	.	.	.	.	.	1.700	t	t.	»	»

OBSERVATION N° 14.

M..., 55 ans.

Cirrhose atrophique ascitogène.

COMMENTAIRES

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée 5 g. 918.
Taux maximum de concentration : 700 mg. °/°°.
Le phénomène de conjugaison est précoce.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre oscille entre 1 et 2.
L'injection de Rouge Congo ne provoque pas une élimination de sulfamide.
Persistance de l'élimination : 20 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 39,2 %.

20	10e	1.250	t	0	»	»
21	.	2.000	10	t	20	5,847,5
22	.	1.750	10	t	17,5	5,865
23	.	1.500	10	t	15	5,880
24	.	1.750	t	t	.	.
25	15e	1.500	t	0	.	.
26	.	2.000	t	0	.	.
27	.	1.500	t	t	.	.
28	.	1.750	t	t	.	.
29	.	1.600	5	t	8	5,888
30	20e	1.500	20	t	30	5,918

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		693 M.B.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
OCT. 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
5	1	.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	2	.	3 g.	6 g.	.	.	.	.	2.250	200	150	450	450
7	3	.	2 g.	8 g.	.	.	.	.	1.700	320	280	544	994
8	4	.	2 g.	10 g.	.	.	.	.	2.150	400	350	860	1,854
9	5	.	1 g.	11 g.	.	.	.	.	3.000	300	250	900	2,754
10	6	.	1 g.	12 g.	.	.	.	.	2.500	220	160	550	3,304
11	7	1er	.	.	.	.	.	.	2.400	290	170	504	3,808
12	8	.	.	.	.	.	.	.	2.700	200	80	540	4,348
13	9	.	.	.	8	8	5	5	2.750	180	60	495	4,845
14	10	.	.	.	t	t	t	t	1.500	150	25	225	5,070
15	11	5e	.	.	.	.	.	.	2.500	30	15	75	5,145
16	12	.	.	.	.	.	.	.	2.500	30	15	75	5,220
17	13	.	.	.	.	.	.	.	3.500	15	10	52,5	5,272,5
18	14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

OBSERVATION N° 15.

X...,

Hépatite hydropigène précirrhotique.

La diurèse est abondante, indiquant l'amélioration des fonctions hépatiques, lorsqu'a été entrepris ce traitement.

COMMENTAIRES

1°) Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 5 g. 413.
Taux maximum de concentration 400 mg. °/₀₀.
Phénomène de conjugaison : est peu marqué.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre ne s'élève qu'à la fin du traitement.
Persistance de l'élimination : 22 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 45,1 %.

20	16	10e	.	.	.	.	.	.	3.500	5	t	17,5	5,342,5
21	17	.	.	.	.	.	.	.	3.250	5	t	16,25	5,358,75
22	18	.	.	.	.	.	.	.	2.800	10	t	28	5,386
23	19	.	.	.	.	.	.	.	3.250	t	0	.	.
24	20	.	.	.	.	.	.	.	3.000	t	0	.	.
25	21	15e	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
26	22	.	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
27	23	.	.	.	.	.	.	.	2.250	.	.	.	.
28	24	.	.	.	.	.	.	.	2.800	.	.	.	.
29	25	.	.	.	.	.	.	.	2.750	10	t	27,5	5,413
30	26	20e	.	.	.	.	.	.	3.000	t	0	.	.
1	27	.	.	.	.	.	.	.	2.000	0	0	.	.
2	28	.	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
3	29	.	.	.	.	.	.	.	2.400	t	0	.	.

DATES			Traitement 693 M.B.		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour				MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
NOV. 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
5	1		3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	2	.	3 g.	.	.	.	.	.	2.250	150	105	330	.
7	3	.	2 g.	.	.	.	.	.	1.700	280	250	480	810
8	4	.	2 g.	.	.	.	.	.	2.150	405	290	870	1,680
9	5	.	1 g.	.	.	.	.	.	3.000	250	230	750	2,430
10	6	.	1 g.	12 g.	.	.	.	.	2.500	200	180	500	2,930
11	7	1er	.	.	.	.	.	.	2.400	270	170	650	3,580
12	8	.	.	.	.	.	.	.	2.700	185	130	500	4,080
13	9	.	.	.	8	(8)	5	(5)	2.750	150	80	410	4,490
14	10	.	.	.	t	(t)	t	(t)	1.500	140	50	210	4,700
15	11	5e	.	.	.	.	.	.	2.500	50	17	125	4,825
16	12	.	.	.	.	.	.	.	2.500	15	8	38	4,863
17	13	.	.	.	.	.	.	.	3,500	t	t	t	4,863
18	14	.	.	.	.	.	.	.	3.800	t	t	.	.
19	15												

OBSERVATION N° 15.

S..., 45 ans.

(Même malade que celui du tableau précédent.)

Hépatite hydropigène précirrhotique.

COMMENTAIRES

Dosages effectués par la méthode de MARSHALL par MM. les Docteurs SERRE et CAZAL.

Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 4 g. 930.
Taux maximum de concentration : 290 mg. °/₀₀.
Phénomène de conjugaison : peu important.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre n'est supérieur à l'unité que 4 jours après le traitement.
Persistance de l'élimination : 25 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 41 %. Ce coefficient est légèrement inférieur à celui qu'indique la méthode de PAGET.

20	16	10e	.	.	.	.	.	.	3.300	t. lég.	t	.	.
21	17	.	.	.	.	.	.	.	3.250	t. lég.	t	.	.
22	18	.	.	.	.	.	.	.	2,800	17,5	t	.	.
23	19	.	.	.	.	.	.	.	3.250	t	t	.	.
24	20	.	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
25	21	15e	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
26	22	.	.	.	.	.	.	.	3.000	t	t	.	.
27	23	.	.	.	.	.	.	.	2.250	30	t	67,5	4,930
28	24	.	.	.	.	.	.	.	2.250	t	0	.	.
29	25	.	.	.	.	.	.	.	2.800	t. lég.	t	.	.
30	26	20e	.	.	.	.	.	.	2.750	t. lég.	0	.	.
1	27	.	.	.	.	.	.	.	3.000	0	t	.	.
2	28	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	.	.
3	29	.	.	.	.	.	.	.	3.000	0	t	.	.
4	30	.	.	.	.	.	.	.	2.400	t	t	.	.
5	31	.	.	.	.	.	.	.	1.750	t	0	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		Soludagénan		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
OCT. 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
22	.	.	6 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	.	.	5 g.	11 g.	.	.	.	.	1.000	180	90	180	.
24	.	.	5 g.	16 g.	.	.	.	.	750	670	340	502,5	682,5
25	.	.	4 g.	20 g.	.	.	.	.	900	820	385	738	1420,5
26	.	.	.	.	170	.	170	150	300	890	465	257	1,677,5

OBSERVATION N° 17

X...,

Malade en état de **Coma urémique. Broncho-pneumonie.**

A l'examen microscopique du rein : **néphrite chronique typique avec poussée inflammatoire récente.**

COMMENTAIRES

Les dosages furent effectués par MM. SERRE et CAZAL, par la méthode de MARSHALL.

1°) **Elimination urinaire.**

Quantité totale de S. éliminée : 1 g. 677.
Taux maximum de concentration : 870 mg. °/₀₀.
Phénomène de conjugaison : important dès le début.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est toujours supérieur à 2.
Coefficient d'élimination : 8,38 %.

2°) La sulfamidomyélie est égale à la sulfamidémie. Ce taux de 170 mg. °/₀₀ indique une élimination rénale diminuée.

3°) Le dosage tissulaire n'a pas indiqué une surcharge anormale de certains tissus.

III. — Le Sulfamidothiazol

ou

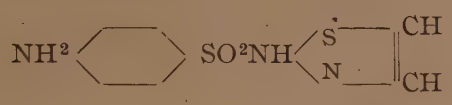
α(para-amino-phényl-sulfamido-)thiazol.

C'est un dérivé substitué du 1162 F, dans lequel le groupement pyridine du Dagénan a été remplacé par le groupement thiazol.

Il est connu sous le nom de 2090 RP, sulfamidothiazol.

Ce corps a été étudié surtout en Amérique.

Sa formule chimique est :



Ce corps présente la même activité thérapeutique que le 1162 F. Il agirait, en outre, sur les colibacilles.

Il ne provoque que très rarement des accidents digestifs ; et est généralement bien supporté.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		2090 R.P.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AOUT 1941	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
11	1er	.	6 g.	6 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
12	2e	.	6 g.	12 g.	.	.	.	.	1.500	.	.	.	.
13	3e	.	6 g.	18 g.	.	.	.	.	1.300	2.500	1.800	3.250	.
14	4e	.	5 g.	23 g.	.	.	.	.	1.500	2.200	1.400	3.300	6.550
15	5e	.	4 g.	27 g.	.	.	.	.	1.300	2.000	600	2.600	9.150
16	6e	.	4 g.	31 g.	.	.	.	.	1.000	2.200	600	2.200	11.350
17	7e	.	4 g.	35 g.	.	.	.	.	1.000	1.800	500	1.800	13.150
18	8e	.	3 g.	38 g.	.	.	.	.	900	1.200	450	1.080	14.230
19	9e	.	2 g.	40 g.	.	.	60	30	1.000	800	300	800	15.030
20	10e	.	1 g.	41 g.	.	.	.	.	900	600	250	540	15.570
21	11e	1er	.	.	.	.	.	.	900	500	220	450	16.020
22	12e	2e	.	.	.	.	.	.	800	400	170	320	16.340
23	13e	3e	.	.	.	.	.	.	900	400	120	360	16.700
24	14e	4e	.	.	.	.	.	.	1.000	300	100	300	17.000

OBSERVATION N° 6.711

B... Hélène, 37 ans.

Colibacillose urinaire.

Traitement : 2090 R.P. : 41 g.

COMMENTAIRES

I. — Elimination urinaire.

(Les dosages ont été effectués par le Docteur Lazerges

Quantité totale de S. éliminée : 17 g. 525.

Taux maximum de concentration : 2.200 mg. °/₀₀.

Les phénomènes de conjugaison sont importants des le début.

Le rapport : S. conjuguée / S. libre est de 2 dès le 3e jour.

L'injection de Rose Bengale ne produit qu'une très légère élimination.

Coefficient d'élimination : 42,7 °/₀₀.

26	16e	6e	.	R.B.	60	.	30	10	1.100	80	10	68	17.088	
27	17e	7e	.	.	.	.	.	.	2.500	.	.	306	17.394	Déblocage R.B. 90 10 / 150 15 / 100 5 / 70 t
28	18e	8e	.	.	.	.	.	.	1.100	50	t2	55	17.439	
29	19e	9e	.	.	.	.	.	.	1.200	30	t2	36	17.485	
30	20e	10e	.	.	.	.	.	.	2.000	20	t2	40	17.525	

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		2090 R.P.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
29	1er	.	3,50	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30	.	.	3,50	7 g.	.	.	.	.	1.100	900	800	990	.
1	.	.	2 g.	9 g.	40	.	60	50	950	1.400	1.100	1.330	2.320
2	.	.	2 g.	11 g.	.	.	.	.	1.000	1.300	1.050	1.300	3.620
3	5e	.	2 g.	13 g.	.	.	.	.	1.200	800	500	960	4.580
4	.	1er	.	.	.	.	.	.	1.750	400	80	600	5.180
5	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	100	20	120	5.200
6	.	.	.	.	t	.	0	0	1.800	10	t	18	5.218
7	.	.	.	R. C.	.	.	.	.	.	.	.	.	(1)
8	10e	5e	.	.	t	.	t	0	1.500	10	t	15	5.233
9	.	.	.	.	.	.	.	.	1.650	t	0	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	1.400	10	t	14	5.247
11	.	.	.	.	.	.	.	.	1.800	5	t	9	5.256
12	.	.	.	.	.	.	.	.	»	t	t	.	.

OBSERVATION N° 19.

B..., 62 ans.

Congestion pulmonaire légère.

COMMENTAIRES

I. — Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 5 g. 291
Taux maximum de concentration : 1.400 mg. °/₀₀.
Les phénomènes de conjugaison sont accentués après le traitement.
Le rapport : sulfamide conjuguée / sulfamide libre devint largement supérieur à l'unité.
Injection de Rouge Congo ne provoque pas d'élimination de sulfamide.
Persistance de l'élimination : 15 jours après le traitement.
Coefficient d'élimination : 40,7 °/₀.

II. — La sulfamidomyélie est légèrement inférieur à la sulfamidémie.
Il n'y a pas de rétention médullaire.

(1)	S.T.	S.L.
Rouge Congo (1)	t	t

15	.	.	.	.	.	.	.	.	1.350	10	t	13,5	5269,5
16	.	.	.	.	.	.	.	.	1.400	5	0	7	5.276
17	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	10	0	15	5.291,5
18	20e	15e	.	.	.	.	.	.	»	t	0	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
20	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	25e	20e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

DATES			Traitement		Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	nème jour		2090 R.P.		MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
										taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale)	
AVRIL 1942	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. totale	S. libre	quotidienne	totale
21	1er		4 g.	4 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	.	4 g.	8	.	.	.	.	1.300	1.000	850	1.300	.
23	.	.	4 g.	12	80	.	70	50	1.200	1.100	900	1.320	2.620
24	.	.	4 g.	16	.	.	.	.	1.400	1.300	1.050	1.470	4.090
25	5e	.	4 g.	20	.	.	.	.	1.150	700	400	805	4.895
26	.	.	3 g.	23	.	.	.	.	1.250	850	600	1.062	5.957
27	.	.	3 g.	26	.	.	.	.	1.000	600	400	600	6.557
28	.	.	3 g.	29	.	.	.	.	1.300	700	500	910	7.467
29	.	.	3 g.	32	.	.	40	20	1.400	450	300	630	8.097
30	10e	.	3 g.	35	.	.	.	.	1.200	600	450	720	8.817
1	.	1er	.	.	.	.	.	.	1.500	500	300	750	9.567
2	.	.	.	.	.	.	20	5	1.300	150	80	195	9.762
3	.	.	.	.	.	.	.	.	1.600	50	20	80	9.842
4	.	.	.	.	.	.	.	.	1.150	10	t	11,5	9.853

OBSERVATION N° 20.

R..., 30 ans.

Syndrome extra-pyramidal post-encéphalitique. Angine légère

COMMENTAIRES

I. — Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 10 g. 613.
Taux maximum de concentration : 1050 mg. °/₀₀.
Phénomène de conjugaison : variable.
Le rapport : S. conjuguée / S. libre est variable.
L'injection de Rouge Congo produit une faible élimination.
Persistance de l'élimination : 20 jours.
Coefficient d'élimination : 32 %.

II. — La sulfamidomyélie a été, au début, supérieure à la sulfamidémie.
Au 10e jour après le traitement, le sang ne contenait pas de S. ; la moelle n'en contenait que des traces.

6	.	.	.	.	.	.	.	.	1.350	t	t	.	.			
7	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	10	t	.	.			
8	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	80	10	120	9.973			
9	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	20	5	26	9.999			
10	20e	10e	.	.	t	.	0	0	1.400	t	t	.	.	S.T.	S.L.	
11	.	.	.	R. C.	.	.	.	.	1.200	.	.	60	10.059	(1) 20	t	
														(2) 80	20	
12	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	30	10	39	10.098	(3) 60	15	
														(4) 40	15	
13	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	20	t	30	10.128			
14	.	.	.	.	.	.	.	.	1.400	150	40	210	10.338			
15	25e	15e	.	.	.	.	.	.	1.200	150	40	180	10.518			
16	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	80	10	80	10.598			
17	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	10	t	13	10.611			
18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	t	.	.			
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8	9	.	.			
20	30e	20e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			

JUIN 1942	DATES — nème jour — du début du traitement	de la fin du traitement	Traitement 2090 R.P. — Dose quotidienne	Dose totale	Taux des Sulfamides (en mg. p. 1000 cm³) — MOELLE STERNALE — S. totale	S. libre	SANG — S. totale	S. libre	ÉLIMINATION URINAIRE — Volume des urines quotidiennes (en cm³)	SULFAMIDURIE — taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes) — S. totale	S. libre	Quantité éliminée (en mg. de sulfamide totale) — quotidienne	totale
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	1er	.	11 g.	11 g.	.	.	.	.	200	900	600	180	.
12	2e	1er	.	.	.	.	.	.	400	1.750	1.500	700	880
12	.	.	.	.	.	.	.	.	500	3.600	3.000	1.800	2.680
13	3e	2e	.	.	.	.	.	.	1.000	2.800	2.400	2.800	5.480
14	4e	3e	.	.	.	.	.	.	1.200	750	300	900	6.380
15	5e	4e	.	.	.	.	.	.	1.300	150	80	195	6.575
16	6e	5e	.	.	.	.	.	.	1.500	60	30	90	6.665
17	7e	6e	.	.	.	.	.	.	1.600	50	10	80	6.745
18	8e	7e	.	.	.	.	.	.	1.200	20	t	24	6.769
19	9e	8e	.	.	.	.	.	.	»	t	t	.	.
20	10e	9e	.	.	30	.	0	0	»	t	0	.	.
21	11e	10e	.	.	.	.	.	.	»	t	0	.	.
22	12e	11e	.	.	.	.	0	0	»	0	0	.	.

OBSERVATION N° 21

N..., 30 ans.

Blennorrhagie

traitée par 11 g. de 2090 R.P., ingérés dans les 24 heures.

COMMENTAIRES

I. — Elimination urinaire.

Quantité totale de S. éliminée : 6 g. 769
Taux maximum de concentration : 3.600 mg.
Phénomène de conjugaison : peu important.
Rapport : S. conjuguée / S. libre inférieur à l'unité.
Persistance de l'élimination : 10 jours
Coefficient d'élimination : 61,3 %.

II. — La sulfamidomyélie est de 30 mg. ‰ alors que le sang ne contient pas de sulfamide.

Considérations générales sur l'élimination urinaire des sulfamides.

L'élimination urinaire des sulfamides se fait chez l'homme sous deux formes : sulfamide libre, et sulfamide conjuguée, qui est le dérivé acétylé de la sulfamide libre. Cette acétylation se produit dès le début de l'administration des sulfamides et se fait à un taux variable.

Celice, Gernez et Huriez ont attribué une valeur toxique à ces dérivés et ces auteurs ont recherché le rapport sulfamidurique : sulfamide conjuguée / sulfamide libre dont les variations seraient susceptibles d'indiquer une complication. Ce rapport devrait rester inférieur à l'unité ; en réalité, dans les différentes éliminations que nous avons suivies, ce rapport présente une valeur variable et, généralement, dépasse rapidement l'unité. Aussi, nous paraît-il peu vraisemblable d'attribuer une telle valeur à ce rapport.

L'acétylation est, en effet, un processus de défense de l'organisme.

Chez aucun de nos malades, d'ailleurs, nous n'avons vu survenir des complications, malgré l'élévation du rapport ; nous notons, toutefois, que c'est surtout à la fin du traitement et après le traitement que ce rapport est le plus élevé.

L'élimination persiste longtemps après la fin de l'administration du médicament, fait sur lequel a particulièrement insisté M. le professeur Janbon. Le taux de cette élimination tombe rapidement à la fin des prises thérapeutiques, mais il persiste souvent des traces, très longtemps après le traitement.

La quantité totale de sulfamides dans les urines est nettement inférieure à la dose de sulfamides ingérées. Le coefficient d'élimination a varié de 8 à 61 %, suivant les malades.

L'injection de Rouge Congo fait apparaître un taux variable de sulfamides dans les urines lorsqu'il existe une rétention médullaire. Par ailleurs, en suivant longtemps l'élimination, on note des élévations spontanées du taux de la sulfamidurie.

Le taux maximum de la concentration dans les urines est variable, suivant les sujets. Nous n'avons trouvé que des taux relativement bas : 3.600 mg. par litre fut le taux le plus élevé.

Ce taux est proportionnel à la quantité quotidienne de sulfamides ingérées et, par ailleurs, en relation avec le taux sanguin.

Cette élimination urinaire présente des modifications suivant certains facteurs.

I. — **Suivant le produit employé.**

1°) *Le* 1162 *F.*

Le coefficient d'élimination a varié de 25 à 57 %. Le taux de la sulfamidurie baisse régulièrement.

Le phénomène de conjugaison se produit normalement avec le 1162 F ; l'élimination persiste pendant très longtemps.

2°) *Le* 693 *M. B.*

Le coefficient d'élimination paraît légèrement inférieur avec ce produit. Par ailleurs, l'élimination se fait d'une façon irrégulière, et l'on note parfois des taux plus ou moins élevés dans les urines, bien que les prises quotidiennes soient égales.

Le phénomène de conjugaison se produit normalement avec ce corps, comme avec le 1162 F. Nous avons noté, chez un malade, une nette rétention médullaire, qui a cédé à l'injection de Rouge Congo.

3°) *Le* 2090 *R.P.*

Ce produit s'élimine, pris à doses thérapeutiques, de la même façon que le Dagénan. Le phénomène de conjugaison est identique, comme pour les autres produits, bien qu'à faible

dose, GOURNAY et MOLITOR aient trouvé dans l'urine peu de dérivés acétylés.

II. — Variation suivant l'âge.

1°) *Chez l'enfant.*

Il est classique de dire que l'enfant tolère de fortes doses de sulfamides et que l'élimination serait plus rapide chez ce dernier. De fait, les prescriptions sont souvent fortes chez les enfants, sans qu'il se produise de graves accidents.

Nous n'avons dosé que fort peu l'élimination chez l'enfant. Chez l'un d'eux, pourtant, il s'est produit une élimination nettement insuffisante (coefficient d'élimination : 12 %) et, 8 jours après la fin du traitement, il existait encore des sulfamides dans le sang (in *Thèse* POIRIER-COUTANSAIS).

2°) *Chez le vieillard.*

L'élimination des sulfamides a fait l'objet de nombreux travaux. LEGRAND, BRETON et Mlle BAR ont constaté une courbe d'élimination étalée et écrasée, avec une insuffisance nette de l'élimination, alors que le sujet reçoit une dose unique de sulfamide. Si les doses sont répétées, il y a accumulation de produit dans l'organisme et l'élimination se poursuit longtemps. Le coefficient d'élimination est nettement insuffisant ; ils constatent un excès d'élimination des sulfamides conjuguées.

MARTIN et N. BOUCART ont constaté que les faits relatés par les précédents auteurs, se retrouvaient chez tous les sujets, surtout avec le Dagénan.

Dans les dosages effectués chez les sujets âgés, dans le service de M. le Professeur BOULET, nous avons constaté une insuffisance de l'élimination, qui paraît être analogue à celle du sujet adulte, ainsi qu'une prolongation de la sulfamidurie.

III. — Selon les voies d'introduction.

Généralement, la sulfamide est introduite par voie buccale, et c'est surtout par ingestion que ce produit fut prescrit chez les malades que nous avons étudiés. Nous avons eu recours,

quelquefois, à la voie parentérale, surtout lorsque les sulfamides n'étaient pas tolérées. L'injection sous-cutanée d'un produit soluble, en l'espèce : le Soludagénan, ne s'est accompagnée d'aucun phénomène particulier. Il nous a semblé peut-être, que l'élimination durait beaucoup plus longtemps. Nous n'avons constaté qu'une fois, l'existence d'une légère nécrose, au lieu d'injection.

Par ailleurs, chez un malade présentant une brûlure cutanée, qui fut saupoudrée de 1162 F, nous avons étudié l'élimination urinaire.

La sulfamide a apparu dès le lendemain, dans le sang et les urines. La sulfamidémie a été de 20 mg. ; la concentration urinaire fut de 300 mg. °/₀₀ sulfamide libre, et 500 mg. °/₀₀ sulfamide conjuguée. Le lendemain, ce taux avait nettement diminué et n'était plus que de 80 ; dès le 3e jour, nous ne retrouvions que des traces.

IV. — Suivant la dose administrée.

L'élimination urinaire est variable avec la dose de sulfamide ingérée.

Au cours de l'expérimentation, lorsque le sujet ingère 1 g. de sulfamide, le taux retrouvé dans les urines est 80 à 90 % dans les deux jours qui suivent l'ingestion.

Lorsque le malade est soumis à un traitement subcontinu de sulfamides, l'élimination est nettement inférieure à ce taux ; le coefficient le plus élevé que nous ayons trouvé a été de 61 % ; le coefficient le plus bas de 8 % ; il semble que ce coefficient est d'autant plus petit que l'ingestion des sulfamides se fait à doses fortes et prolongées.

V. — Suivant les lésions viscérales.

Nous avons donné des sulfamides à des sujets présentant des lésions viscérales : lésions hépatiques, lésions rénales.

1°) *Lésions hépatiques.*

Chez deux sujets, présentant une hépatite hydropigène, nous

avons donné 12 grammes de Dagénan ; ces corps furent bien tolérés ; il est vrai que ces malades étaient dans une phase d'amélioration de leurs lésions hépatiques et que la diurèse était élevée. Le coefficient d'élimination fut chez ces malades de 45 et 49 %, et l'une de ces éliminations fut suivie selon la technique de MARSHALL par SERRE et CAZAL, qui trouvèrent un coefficient de 41 %. Chez ces malades, l'élimination a duré comme chez les sujets normaux, et il ne s'est pas produit de rétention médullaire exagérée.

2°) *Lésions rénales.*

Un malade, dans le service de M. RIMBAUD, présentant un coma urémique au cours d'une broncho-pneumonie, fut traité par les sulfamides. L'élimination en fut très faible, et le coefficient de 8 %. La sulfamidémie était élevée, indiquant une difficulté de l'élimination.

Chez un deuxième malade, présentant une légère hyperazotémie (0,90) au cours d'une complication pulmonaire, l'administration de Dagénan fut bien supportée et entraîna même une légère baisse de l'azotémie. Le coefficient d'élimination fut de 25 %, mais, bien que données à trois reprises différentes, les sulfamides furent bien supportées.

Il semble donc que les lésions viscérales ne doivent pas être une contre-indication au traitement sulfamidé.

Les lésions hépatiques n'entraînent que peu de trouble dans l'élimination des sulfamides.

Les lésions rénales provoquent une mauvaise élimination de ces produits, avec peut-être une rétention exagérée dans le sang, mais à doses moyennes, les sulfamides peuvent être prescrites.

CHAPITRE II

LE REIN
AU COURS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Le rein est-il lésé par les sulfamides ?

Ces produits peuvent-ils être prescrits chez les sujets présentant une lésion rénale ?

Telles sont les deux questions que nous nous proposons d'étudier.

Expérimentalement, les troubles du fonctionnement rénal sont difficiles à mettre nettement en évidence.

Chez le lapin, nous avons constaté une nette diminution de la diurèse, la quantité d'urines émises passait de 200 à 100 cc. 50 cc. et, 2 jours après le traitement, redevenait normale.

A très forte dose, la diurèse était très réduite.

Nous n'avons pas cherché la présence d'éléments anormaux, mais ces urines étaient louches à l'émission et, mises au repos, il se formait un dépôt très abondant dans lequel l'examen microscopique a montré surtout des cristaux d'acide hippurique.

Anatomiquement, l'ingestion de petites doses ne paraît pas léser l'épithélium rénal. A fortes doses, les lésions sont plus importantes et l'on voit dans le rein des dégénérescences granulo-graisseuses.

A. — COMPORTEMENT DU REIN CHEZ LES MALADES TRAITÉS.

Le fonctionnement rénal au cours de la sulfamidothérapie a déjà été étudié par BARBELLION pour le 1162 F, et MORADI, dans sa thèse, en expose les résultats.

Notre étude a porté sur les modifications des urines et du sang.

I. — Examen des urines.

a) Caractères physiques.

Tout comme chez l'animal, la diurèse paraît nettement influencée par la sulfamidothérapie.

Au cours du traitement, nous constatons souvent une diminution de la diurèse. Cette oligurie, plus ou moins importante, peut être attribuée à une légère atteinte rénale par l'infection, mais, en réalité, elle s'observe chez les malades non fébriles, qui ont ingéré des sulfamides. Après le traitement, la diurèse redevient normale et est souvent suivie d'une polyurie. Un des malades, hospitalisé dans le service de M. le Professeur RIMBAUD, a présenté, après le traitement, une polyurie de 5 litres, pendant plusieurs jours.

Chez un de nos malades traités par le 693 MB, pour une pneumonie, nous notons nettement une polyurie au cours de

la thérapeutique, que l'on doit attribuer à la crise de la pneumonie et une 2e polyurie qui apparaît à la fin des prises de sulfamide.

Par ailleurs, nous avons suivi la densité urinaire chez les malades traités ; la densité est légèrement plus élevée au cours du traitement, ce qui s'explique par l'oligurie et la présence de S. dissous, mais nous avons recherché la densité aux différentes mictions. Cette épreuve de la densimétrie, recommandée par CASTAIGNE et CHAUMERLIAC, nous a montré, au cours du traitement, surtout après de fortes doses, une variation peu importante de la densité (10, 18 à 10,25). L'imparidensité n'est pas aussi grande que normalement.

Le pH des urines a été mesuré chez des malades traités par le réactif de Guillaumin ; il suffit de verser quelques gouttes de ce réactif dans l'urine fraîchement émise, et de comparer la coloration obtenue à une gamme étalon... Le pH était toujours acide, souvent plus qu'il ne l'est normalement. Le pH au début est de 5 à 5,2, surtout au cours des fortes doses. A la fin du traitement, le pH remontait à 6, 6,3 et parfois devenait légèrement alcalin. Les résultats étaient différents lorsque les malades ingéraient du bicarbonate de soude.

Cette modification du pH urinaire est intéressante du point de vue thérapeutique, surtout dans les collibaciloses, où un pH fortement acide gêne le développement de ce germe, il serait donc recommandé, au cours des colibacilloses, de prescrire les sulfamides sans bicarbonate de soude.

Dans les urines des malades traités à fortes doses, il se forme au repos, un précipité que la majorité des auteurs attribuent à la cristallisation des sulfamides.

b) Caractères chimiques.

Nos recherches sont en partie incomplètes, car nous avons été gênés par le manque de certains produits, surtout pour la recherche des corps azotés.

I. — Eléments normaux de l'urine.

La comparaison de l'élimination des S. avec certains produits d'excrétion normaux a déjà été faite.

Marshall a comparé, chez le chien, l'élimination du 1162 F à la créatinine.

Il a observé une différence d'élimination de 20 à 30 % et, par suite de la diffusion de la sulfamide dans l'organisme, cet auteur pense que l'excrétion de la S. par les reins se rapproche de celle de l'urée, opinion qui a été rapportée par M. Trefouel, dans un mémoire à l'Académie de Médecine.

Cette recherche relève de l'expérimentation et ne peut aisément se faire chez les malades traités dont l'affection causale peut amener un léger trouble de fonctionnement rénal.

Les dosages que nous avons effectués sont assez rares ; ils, n'ont pu être faits que chez des sujets apyrétiques, dont l'affection n'avait pas de retentissement sur l'état général.

L'élimination de l'urée n'a nullement été troublée par l'administration des sulfamides et s'est faite dans des conditions normales.

Cette analogie d'élimination entre l'urée et les sulfamides se base surtout sur le fait que le rein excrète ces corps à un taux nettement supérieur à celui qu'ils ont dans le sang. Dans les deux éliminations, le rein se comporte donc comme un organe de concentration.

Toutefois, le taux maximum de concentration de l'urée dans l'urine est nettement supérieur à celui des sulfamides ; par ailleurs, au cours de l'élimination des S., le rein joue un rôle particulier puisque ces corps, peu solubles à froid dans l'eau et dans l'urine (sauf le 1162 F), sont excrétés à des taux dépassant de beaucoup leur taux de solubilité. Cette sursaturation est très élevée pour le 693 MB et le 2090 RP, surtout pour les dérivés acétylés, qui sont très peu solubles.

Cette sursaturation est un phénomène biologique qui n'a pas à intervenir pour l'urée, dont la solubilité est très grande.

Les phosphates, d'après LONG et BLISS, sont éliminés en plus grande quantité au cours de la sulfamidothérapie.

Le prodécé employé fut le procédé titrimétrique avec la liqueur d'uranyle en opérant en milieu acétique.

Le taux des phosphates exprimés en acide phosphorique anhydre $P^2 O^5$ n'a pas été anormalement élevé.

Le taux a varié de 0 g. 90 à 3 g. suivant les malades, ce qui est un taux normal.

Nous sommes donc de l'avis de DECOUX : il ne s'agit pas d'élimination excessive de phosphate, mais d'une précipitation secondaire des phosphates.

Ces recherches ont été faites par Miles CABANNES, CALLON, AUTHIER, internes en Pharmacie.

Nous n'avons pas recherché le rapport de Derrien au cours, de la sulfamidothérapie, nous rapportons seulement les conclusions de SABY et DUVAL, qui, étudiant le coefficient de Maillard, l'ont trouvé augmenté dans 77 % des cas, avec le 1162 F.

2. — RECHERCHE DES ÉLÉMENTS ANORMAUX.

1°) *Albumine.*

Chez les sujets apyrétiques et traités par les sulfamides, nous n'avons jamais trouvé de l'albumine dans les urines quelle que soit la dose ingérée.

Par contre, chez 3 malades, nous avons vu apparaître une légère albuminurie. Il s'agissait, le plus souvent, de traces d'albumine et le culot de centrifugation n'a jamais démontré la présence de cylindres granuleux.

BOUCHARD, BARBELLION ont observé une cylindrurie et même des hématies, au cours du traitement.

Dans l'observation que nous rapportons, l'albuminurie fut nettement secondaire à l'anurie ainsi que les cylindres granuleux et nous pouvons admettre que ces lésions de néphrite ont été déclanchées par une cause mécanique, plus que par l'action, directe des sulfamides sur l'épithélium rénal.

La présence d'albumine a été plusieurs fois signalée au cours de la sulfamidothérapie. Malgré ce, la thérapeutique était continuée et, quelques jours après, l'albumine avait complètement disparu des urines.

2°) L'examen du culot de centrifugation ne nous a jamais révélé l'existence de cylindres granuleux et d'hématies.

L'examen du dépôt des urines, fait par le Docteur LAZERGES, n'a révélé que des urates. DENIGÉS, pourtant, signale une méthode pour reconnaître les cristaux de Dagénan mais nous n'avons pas pu l'utiliser.

II. — Examen du sang.

Chez nos malades traités, l'urée sanguine ne s'est jamais élevée au cours du traitement. Certes, un de nos malades présentait un taux élevé d'urée sanguine ; ce taux n'a pas augmenté au cours du traitement, mais a diminué, au contraire, fait sur lequel nous reviendrons plus loin.

Nous avons été gênés pour rechercher la constante d'Ambard ; d'ailleurs nos malades étant, le plus souvent, fébriles, les résultats auraient eu peu de valeur.

BOUCHARD, le premier, a constaté chez les blennorrhagiques, traités par le 1162 F, des modifications de la constante d'Ambard. BARBELLION, DUREL ont observé, eux aussi, tantôt une élévation de la constante, tantôt un taux normal.

Il en est de même de l'élimination de la P.S.P. qui fut recherchée par ces mêmes auteurs.

Peu nombreux ont été les malades chez lesquels nous avons pu pratiquer ces recherches.

Deux constantes d'Ambard ont été établies, l'une a été légèrement augmentée, 0,090, puis est redevenue normale. L'autre est restée normale.

Trois épreuves d'élimination de la P.S.P. furent faites chez des malades apyrétiques ; deux furent diminuées 35 %, 30 %,

et une seule, 15 jours après la thérapeutique, a été de 55 %. Chez le 3e l'élimination a été de 50 %.

De plus, bien que ne présentant pas de rapports directs avec l'exploration rénale, chez beaucoup de nos malades, nous avons recherché la réserve alcaline, et nous avons souvent noté une acidose : 39 cm³, 45 cm³ de CO^2 pour 100 cm³ de plasma, aussi bien après le Dagénan qu'après le sulfamidothiazol. LONG et BLISS ont, les premiers, signalé cette acidose après la sulfamide, sans signes cliniques. Elle fut retrouvée, depuis, par de nombreux auteurs. Nous n'avons jamais constaté de signes cliniques traduisant cette acidose.

NICAUD et ses collaborateurs ont rapporté, à la Société médicale des Hôpitaux, une acidose très marquée :

« Malade dans le subcoma, dyspnée, odeur acétonémique de l'haleine. Acétonémie sans glucosurie. La R. A. était de 46 vol. de CO^2. La poussée fut rapidement jugulée par la médication alcaline à haute dose. »

MARQUEZY, à la même société, a présenté une azotémie avec acidose à 48 vol., au cours d'un traitement sulfamidé.

La cause de cette acidose n'a pas été nettement déterminée ; HARTMANN et PEELLY l'attribuent à l'hyperpnée qu'ils notent chez l'animal, après administration de produit ; peut-être, est-elle en rapport avec les phénomènes de conjugaison ?

Doit-on la combattre par des alcalins ? Chez tous les malades observés, cette acidose n'a pas entraîné des troubles graves et l'administration de bicarbonate ne nous a pas paru produire une meilleure tolérance du produit.

Conclusion.

L'exploration rénale indique, le plus souvent, un très léger trouble de la fonction rénale, au cours de la sulfamidothérapie. Cette atteinte est inconstante, légère et passagère.

B. — COMPLICATIONS RÉNALES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE.

La sulfamidothérapie ne produit que rarement des lésions viscérales, cela tient vraisemblablement à l'indice chimiothérapique de ces corps qui est relativement bas.

Pourtant, des lésions rénales ont été observées dès le début de leurs applications cliniques, bien qu'expérimentalement, les reins paraissent peu touchés.

BOUCHARD signale, le premier, un cas d'anurie et, après lui, plusieurs observations ont été rapportées.

Les complications peuvent être rangées en deux groupes :

— complications mécaniques,

— complications toxiques, à type de néphrite.

I. — Complications mécaniques.

Elles sont peu fréquentes et se traduisent cliniquement par :

de l'hématurie,

des coliques néphrétiques,

de l'anurie.

Ces accidents mécaniques ont été peu signalés en France ; MORADI n'en parle pas dans sa thèse.

Par contre, en Amérique, plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur ces complications qui avaient été déjà observées expérimentalement.

MOLITOR et ROBINSON décrivent, les premiers, la présence de calculs dans les bassinets et les uretères d'animaux après administration assez forte de sulfapyridine.

ANTOPOL et ROBINSON ont observé les même phénomènes. chez le singe, le rat et le lapin, tandis que la souris et le chien n'en présentaient jamais.

Ces calculs contenaient le dérivé acétylé de la sulfamidopyridine.

GROSS, COOPER et LEWIS constatent les mêmes phénomènes chez le rat.

Du point de vue histologique, ces auteurs notent la fréquence de la dégénérescence albumineuse.

Et presque simultanément, en 1939, des constatations identiques furent faites en clinique, se traduisant par des coliques néphrétiques et de l'anurie.

H. SOUTHWORTH et COOKE sont les premiers à rapporter ces accidents.

Etude clinique.

1°) L'Hématurie.

Elle peut être le seul trouble urinaire causé par la sulfamidothérapie. Cette hématurie est d'abondance variable. Parfois minime, elle passse alors inapercue.

HEGLIN a observé des hématuries microscopiques qui ne se traduisaient par aucun signe clinique.

C'est le signe le plus fréquent des lésions rénales. LONG et BLISS, sur 1500 malades, ne l'ont jamais constaté après sulfanilamide, par contre, ils la rencontrent dans 8 % des cas après sulfapyridine et dans 3 % après sulfathiazol.

Il s'agit toujours d'hématurie d'origine rénale.

2°) Les Coliques néphrétiques.

Le tableau clinique est comparable en tous points à la colique néphrétique de la lithiase banale.

Soit brusquement, soit après quelques prodomes, éclate une violente douleur dans la région lombaire, descendant dans le

bas-ventre, en suivant le trajet de l'uretère et irradiant jusqu'au testicule.

La douleur testiculaire est très vive parfois, dominant la douleur rénale ; sur le fond permanent de douleur, surviennent des paroxysmes plus violents.

Des troubles de la miction se produisent : pollakiurie, tenesme vésical ; les urines sont rares ; oligurie, hématurie.

L'évolution en est variable ; le calcul peut être, soit dissous, soit expulsé ; il peut aussi persister ; il se produit alors :

3°) L'anurie sécrétoire.

Les phénomènes paroxystiques s'espacent, disparaissent et laissent place à une douleur sourde, continue de la région rénale.

Les signes d'intoxication urémique vont alors apparaître.

La mort, lorsqu'elle survient, est très rarement due à la complication rénale.

Nous n'avons trouvé que le cas de TSAO, où un enfant, âgé de 8 ans, est mort à la suite d'une anurie par obstruction de l'uretère par des cristaux de Dagénan.

Les autres accidents relatés se sont terminés par la guérison, soit spontanément, soit après le cathétérisme des uretères.

La confirmation de cette lithiase a pu être fournie par la radiographie.

Sans préparation, ces calculs sont invisibles aux rayons X, mais après pyélographie, ces calculs deviennent nettement visibles.

Le cathétérisme de l'uretère donne souvent l'impression de graviers.

Nous rapportons l'observation d'un malade atteint de mélitoccocie, soignée par les sulfamides et qui a présenté une anurie importante ; malade que nous avons suivi dans le service de notre Maître : M. le Professeur RIMBAUD.

M... T..., âgé de 39 ans, cultivateur à Grabels, entre, le 6 février 1941, à la salle Combal.

Depuis deux mois, fièvre avec ascension vespérale, aux environs de 39° ; cette température n'a pas été régulièrement suivie, mais le malade

a toujours éprouvé un malaise vespéral ; sueurs nocturnes abondantes, asthénie marquée ; quelques douleurs articulaires dans les genoux.

Cet homme travaillait dans les fermes où il était en contact avec les troupeaux.

Examen. — Homme de taille normale, de corpulence moyenne, légèrement abattu ; température à 40°.

A l'examen, nous ne relevons que peu de signes :

Le foie est augmenté de volume, il est mou, indolore, régulier. Le bord inférieur dépasse de 4 travers de doigt le rebord costal ; la rate est percutable, non palpable.

Il existe, par ailleurs, quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite.

L'auscultation des poumons révèle quelques frottements à la base gauche.

Les bruits du cœur sont normaux.

Le système nerveux est normal.

Examens humoraux :

Urines : Albumine : 0.
Présence de sels et de pigments biliaires.
Culot de centrifugation : pas vu de cylindres.
Rapport de Derrien élevé : 12,6 %.

Sang : Urée du sérum : 0,28 ; Uricémie : 0,044.
B.-W. : négatif.
Séro de Wright : + 1/1280.

Le malade est atteint d'une mélitoccocie en pleine évolution, avec une légère atteinte hépatique. Cette atteinte est confirmée par les épreuves d'exploration hépatique :

Epreuve de Roch au bleu de méthylène ..... positive.
Epreuve du galactose ..... positive.
Epreuve de l'eau ..... positive.
Etude de la crase sanguine : épreuve du lacet : négative,
temps de saignement : 2'30"
temps de coagulation : 8'.

L'hémogramme montre une légère lymphocytose.

L'intradermo à la mélitine est très positive.

Le 10 février, il est prescrit du Dagénan : 5 g. par jour.

Le 12 février, la température, déjà moins élevée, redevient normale.

Le foie est nettement moins hypertrophié, et ne déborde plus que de 2 travers de doigt.

L'oligurie de la période de pyrexie, fait place à de la polyurie : 21.200, le 11 ; 21.500, le 12 février.

Le 13 février, subitement, le malade ressent une douleur à début testiculaire droit, irradiée vers la région lombaire, avec vomissements. Le testicule n'est pas hypertrophié, n'est pas douloureux à la pression.

La douleur s'accentue, est extrêmement violente ; d'abord testiculaire, elle devient très vive dans la région lombaire. Les urines sont peu abondantes, foncées. Il existe des caillots allongés dans les urines.

Traitement : sérum glucosé ;
chlorure de Ca ;
ventouses scarifiées.

Le soir : anurie.

Le 14 février, les douleurs abdominales et lombaires persistent, pas de paroxysmes douloureux ; vomissements.

La région lombaire est très douloureuse à la pression.

Traitement : sérum glucosé ;
atropine.

Le 15 février, l'anurie persiste.

Le facies est angoissé, pâle — les douleurs persistent ; la région lombaire est très douloureuse à la palpation, électivement aux points pyélo-urétraux.

Le foie est toujours augmenté de volume.

Pas de troubles nerveux.

L'urée du sérum augmente : 0,46 par litre,
0,65 »

Le taux du Dagénan est de 62 mg. par litre dans le sang.

Le 16 février, le tableau clinique est le même, la matin. L'après-midi, émission de 200 cc. d'urines troubles, bouillon sale.

Les douleurs s'atténuent.

Le 17 février, diurèse abondante : 21.500.

Les douleurs lombaires se sont encore atténuées ; seule, la palpation de la région lombaire est encore très douloureuse.

Le facies n'est plus angoissé ; le malade se sent mieux.

Analyse des urines : Albumine : traces nettes ;
Sang : réaction de Meyer faiblement positive ;
Dagénan libre : 30 mg. par litre dans les urines.

Culot de centrifugation : très nombreux amas de phosphate tricalcique amorphe ;
cristaux d'acide urique ;
nombreuses cellules épithéliales ;
pas de cylindres.

Le 18 février, l'état est nettement amélioré ; persistance des douleurs lombaires spontanées à gauche ; douleurs à la palpation de la région lombaire gauche. Pas de douleurs à droite.

Diurèse : 1.500.

Albumine : 2 g.

Dagénan : 10 mg. par litre ; 15 mg. par 24 heures.

Une radiographie de la région rénale ne montre pas d'image de concrétions opaques aux rayons X.

Le 20 février, persistance des douleurs lombaires spontanées à gauche.

Reprise de l'hématurie au cours de la nuit ; le matin, les urines sont claires ; le taux de Dagénan dans le sang est de 0.

Analyse d'urines : Albumine : 3 g.
Culot : très nombreuses cellules épithéliales ;
leucocytes, hématies ;
quelques cylindres granuleux.

Le 24 février, les douleurs lombaires spontanées se sont calmées ; quelques douleurs à la palpation de la fosse lombaire gauche.

Diurèse normale : 1.500 cc.

Albumine : traces légères.

Sang : réaction de Meyer : négative.

Culot : quelques cellules épithéliales, quelques leucocytes ;
pas de cylindres.

Rapport de Derrien : 8,02 %.

Le 8 mars, le malade présente un bon état général ; mange, se lève et ne ressent aucun trouble fonctionnel.

Abdomen : ventre souple, non douloureux, foie de volume normal ;
rate non palpable, non percutable.

Les fosses lombaires ne sont pas douloureuses à la palpation.

Azotémie : 0,20. Cholestérolémie : 1,90.

Urines : Diurèse : 2.500 cc.
Pas de cylindres, ni de cellules épithéliales.

Au cours du traitement sulfamidé, ce malade a présenté une anurie avec coliques néphrétiques et hématurie, due à la formation de calculs de sulfamidopyridine.

Nous n'avons pas la preuve manifeste de ces calculs, mais l'analogie de ces accidents cliniques avec les observations rapportées permettent de les attribuer à la sulfamidopyridine.

Secondairement s'est développée une néphrite épithéliate chez notre malade avec :

— albuminurie : 3 g. ;

— présence dans le culot de centrifugation de cellules épithéliales, hématies et de quelques cylindres granuleux.

Cette néphrite épithéliale, apparue seulement le 18 février, six jours après la dernière ingestion, n'est pas due à l'atteinte directe du parenchyme par la sulfamide, mais est secondaire à la lithiase et à l'anurie, et a très rapidement guéri.

La lithiase sulfamidique est souvent relatée par les médecins américains. SOUTHWORTH et COOKE ont rapporté trois observations de malades traités ayant présenté des hématuries et deux d'entre eux avaient souffert de violentes douleurs abdominales, à type de coliques néphrétiques. La suppression des médicaments, une abondante ingestion de liquide ont suffi pour faire disparaître ces accidents.

LAWRENCE signale le même fait et constate que l'administration de bicarbonate n'a rien changé.

HUBER rapporte une observation analogue à celle que nous rapportons : coliques néphrétiques et anurie.

La cystoscopie montre des amas de cristaux aux orifices uretéraux ; un sondage des uretères rétablit la diurèse.

CARROL, GRAYSON, TSHEA constatent des hématuries avec anurie, chez un homme de 42 ans, atteint d'une pneumonie de la base gauche. Ce malade était traité par 6 g. de 693 MB par jour et, au 4e jour, oligurie et anurie. A la cystoscopie, la muqueuse est congestionnée, de petites concrétions étaient dans la vessie.

Le cathétérisme uréthral donne l'impression de graviers.

KEEN rapporte lui aussi 2 cas d'obstruction rénale au cours de la sulfamidothérapie.

La pyélographie a confirmé l'existence de calculs.

STRYKER publie une observation intéressante où il a pu analyser la lésion rénale : un enfant de 5 mois présentait une méningite à pneumocoques ; il reçoit 44 g. de Dagénan, à la dose de 3 g. par jour.

Hématurie au 10e jour, suivie d'exitus.

Dans les bassinets des 2 reins existaient des petits calculs jaunes clairs, riches en sulfamide.

PLUMMER et LELLAN, sur 323 malades, n'ont observé que 2 accidents lithiasiques.

1°) Femme de 41 ans, présentant une endocardite à évolution lente ; a reçu 555 g. de sulfamidopyridine.

Durant la maladie, quelques hématuries microscopiques.

Mort au 116e jour. Dans le bassinet, calculs contenant jusqu'à 97 % de sulfapyridine.

2°) Pneumonie ; après l'ingestion de 11 g. de sulfapyridine, surviennent des douleurs lombaires très accusées.

La pyélographie montre l'existence de cristaux irréguliers.

Diminution de l'élimination de la P.S.P.

Puis, le rein est redevenu normal.

Snapper, Liu ont observé plusieurs cas d'hématurie et de coliques néphrétiques, dues à la formation de calculs.

L'analyse indiquait : 55,3 % d'acétyl sulfapyridine ;
1,9 % de sulfamido-pyridine.

Ces accidents ont été signalés aussi, mais plus rarement, au cours des traitements par le sulfathiazol.

Pepper et Hourech ont signalé le premier cas.

Loewenberg, Sloanne et Chodoff ont trouvé, à l'examen nécropsique d'un malade décédé de pneumonie et traité par 52 g. de sulfamidothiazol, de très nombreux calculs composés presque exclusivement de sulfathiazol acétylé.

L'hématurie isolée est plus souvent rencontrée en clinique, et de nombreux cas, tant en France qu'à l'étranger, ont été rapportés.

Pathogénie.

Les calculs sont bien dus, ainsi que le prouve l'expérimentation, à l'administration de sulfamides.

Ces calculs sont constitués par des amas blanc jaunâtre, dont la composition varie.

Le taux de richesse en sulfapyridine varie de 57 % à 97 % suivant les auteurs.

Ils se présentent, vus au microscope, comme des cristaux fins, effilés en aiguilles.

Le mode de formation de ces calculs n'est pas nettement élucidé ; certains facteurs jouent un rôle indéniable.

1°) Role du médicament.

La lithiase sulfamidique n'apparaît qu'avec certains produits.

Le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine et la sulfamide simple n'ont jamais produit de pareils accidents. Avec ces

corps, on a signalé une irritation du tractus urinaire, se manifestant parfois par une hématurie microscopique.

La sulfapyridine fut, au contraire, la cause des plus nombreuses complications mécaniques, et la majorité des cas relevés, sont dus à ce produit.

Le sulfamidothiazol a produit, mais plus rarement, les mêmes accidents.

Les statistiques de LONG et BLISS déjà rapportées, témoignent nettement du rôle de la sulfamide employée.

Cette lithiase sulfamidique se produit, soit tout au début du traitement, soit à la fin, si bien que la dose quotidienne intervient plus que la quantité totale.

Elle ne se produit qu'avec des doses de 5 g. et plus de S. par jour, ce qui entraîne une forte concentration dans les urines.

DUREL et Mlle D'ALLINE ont particulièrement étudié les modifications d'élimination dans les urines.

Ces auteurs avaient noté l'apparition de petits cristaux, qu'ils considéraient comme étant des cristaux de S., dans les urines de malades traités, quelques heures après la miction.

Ils ont étudié la solubilité des S. dans l'eau et dans les urines, qui est :

	Eau à 37°	Urines à 37°
1162 F	14,8	18,
Dérivé acétylé	0,	3,48
Sulfapyridine	0,45	0,80
Dérivé acétylé	0,32	0,41
Sulfathiazol	0,26	1,40
Dérivé acétylé	0,07	0,77

La solubilité de ces corps est très petite, aussi bien dans l'eau que dans l'urine, sauf pour le 1162 F.

Le dérivé acétylé est moins soluble que le produit simple.

DUREL signale des concentrations très élevées, atteignant 10 g. par °/₀₀ ; nous n'avons jamais obtenu des concentrations aussi fortes, le taux le plus élevé fut celui de 3 g. 600.

Les sulfamides éliminées dans les urines sont en sursaturation. La stabilité de ces solutions n'est pas très grande et ceci explique

la formation secondaire de petits cristaux observés dans les urines fortement concentrées.

D'ailleurs, au cours du traitement de la blennorrhagie par le 2090 RP prescrit à la dose de 11 g. dans les 24 heures, les urines du malade traité présentaient à l'émission de nombreux cristaux qui avaient dû se former dans la vessie.

Cette précipitation des sulfamides peut très bien se faire dans les reins et le bassinet et entraîner alors, les accidents lithiasiques que nous avons décrits.

Durel et Mlle d'Alline ont recherché l'influence de l'alcalinisation sur la solubilité de ces corps.

Ils ont constaté qu'après administration de bicarbonate de soude à hautes doses, la cristallisation dans les urines est moins importante. En réalité, l'alcalinisation hâte l'élimination des S., si bien que les concentrations seront très élevées et que le risque de précipitation reste identique.

Bensley a déterminé la solubilité de la sulfapyridine libre et des produits conjugués dans des solutions tampons, dont le pH allait de 5,4 à 8,2. La modification de la solubilité est apparue minime sous l'influence de l'alcalinité.

Durel, d'ailleurs, ne peut conclure que l'alcalinisation ait une action efficace pour éviter ces accidents.

Et, en effet, le malade dont nous rapportons l'observation, ingérait du bicarbonate de Na avec les sulfamides.

Le calcul est nettement visible dans le bassinet et l'uretère, mais sa formation paraît être intrarénale.

Stryker a décrit nettement l'existence à l'intérieur du parenchyme rénal des amas « acidophiles et basophiles » qui paraissent être les calculs. Ceux-ci prennent naissance dans les tubuli, sont éliminés dans les calices et les bassinets, et là, peuvent acquérir de plus grandes dimensions par précipitation secondaire des sulfamides.

Par lavage de la plaque, Stryker a constaté la dissolution des urolithes qui devenaient plus minces et a noté, au centre, un stroma protéique.

Comment se forme ce stroma protéique ?... Est-ce du sang, ou bien des cellules en dégénérescence ?...

Chez le lapin IV, qui a présenté de la lithiase sulfamidique, l'examen histologique des reins n'a pas montré d'amas de cristaux, ainsi que l'a constaté CORDONNIER, après ingestion de fortes doses d'un dérivé sulfoné.

Mais M. le Docteur GUIBERT a noté de petites inclusions intraparenchymateuses, sans lésions cellulaires, qui prenaient la coloration de PEERLS. Ces inclusions seraient donc formées d'hémoglobine, qui serait éliminées par le rein ; elles pourraient alors constituer le stroma protéique que STRYKER a noté dans les calculs sulfamiduriques et être à l'origine de la précipitation des sulfamides dans les tubuli et les bassinets, mais ceci n'est encore qu'une hypothèse.

La prophylaxie de ces complications mécaniques doit viser surtout à diminuer le taux de concentration des sulfamides dans les urines ; il faut donc faire boire le malade, afin d'augmenter la diurèse.

Lorsque les accidents deviennent graves, qu'une anurie s'installe, CARROLL conseille le cathétérisme des uretères, et pense que cette intervention suffit à faire réapparaître la diurèse.

II. — Complications toxiques à type de néphrites.

L'exploration rénale des malades soumis à un traitement a montré chez certains sujets, un trouble passager et léger du fonctionnement rénal. Cette atteinte est parfois beaucoup plus marquée et peut se manifester cliniquement par de véritables signes de néphrite, mais ces cas sont relativement rares, et nous avons pu facilement les relever.

BOUCHARD signale, le premier, un cas d'anurie.

HANNS et MAUGENEY ont signalé en 1937 une néphrite à la suite d'un traitement par le Rubiazol (chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine).

Chez un homme de 63 ans, auquel sont ordonnés 3 comprimés par jour de Rubiazol, apparaissent, à la suite d'une injection de ce produit, des signes de néphrite aiguë avec :

albuminurie, cylindrurie,
azotémie,
légère poussée hypertensive.

Les auteurs attribuent ces signes à une néphrite aiguë toxique, de type épithélial, qui évolue rapidement vers la guérison. WITHBY, expérimentant le Dagénan, signale seulement l'irritation du tractus urinaire.

ARMAND-DELILLE et ses collaborateurs rapportent à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, l'observation dont voici le résumé :

Un enfant, atteint de méningite cérébrospinale, absorbe 9 g. de sulfamide en trois jours

Il se produit une nette amélioration des signes méningés, mais une aggravation de l'état général, et apparition de signes urinaires, puis anurie. Le simple arrêt de la thérapeutique entraîne la reprise de la diurèse. L'azotémie devient normale et la lésion rénale disparaît.

VERRIÈRE a constaté une anurie secrétoire chez un jeune homme qui, atteint d'une kératite, est soigné par du Dagénan pour une urètrite blennorrhagique ; il prend, de son propre chef, 2 cuillerées à soupe de sirop de Gibert. Il éprouve une sensation de malaise, de lassitude, puis des douleurs rénales et, 48 heures après, de l'anurie. Une décapsulation rapide, complétée d'une néphrotomie entraîne la guérison, et les auteurs concluent à une anurie sécrétoire.

La cas rapporté par RATHERY, DUPERRAT et MASCHAS : « Anurie et infarctus tubaire après injection de sulfamide », est plutôt un accident d'intolérance qu'une lésion rénale isolée.

Une femme de 48 ans, ordinairement bien portante, est traitée pour rhino-pharyngites à répétition, compliquées de sinusite maxillaire et d'adénophlegmon cervical, à 40°, par 3 injections intraveineuses de Soluseptazine.

Pendant trois mois, elle va bien ; elle fait une nouvelle poussée de rhino-pharyngite ; une nouvelle injection intraveineuse est alors pratiquée. Celle-ci déclenche des accidents dramatiques, aboutissant à la mort, après syndrome péritonéal aigu et anurie.

L'intervention découvre une apoplexie tubaire bilatérale ; la patiente meurt quelques heures plus tard, et l'autopsie montre d'autres infarctus, pulmonaire et splénique, et une dégénérescence graisseuse du foie.

A la troisième conférence de la Chimiothérapie de la Blennorrhagie, rares sont les lésions rénales signalées.

FERNET et DUREL, sur 162 malades traités, ont observé un seul accident rénal ; une femme, soignée par de la sulfamidopyridine pour cervicite blennorrhagique, présente un œdème, avec albuminurie.

PAUTRIER et LAUGIER signalent l'apparition d'albuminurie qui rétrocède rapidement.

PLUMMER et LELLAN, sur 323 malades suivis, n'ont observé que 3 cas d'azotémie élevée.

MARQUEZY et VERNEMOUZE rapportent, le 22 mai 1942, à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, l'observation suivante :

Un enfant de 5 ans entre à l'hôpital pour une méningite cérébrospinale, à forme comateuse et reçoit 18 g. de sulfamide en trois jours. L'amélioration est telle qu'au 3e jour, l'enfant peut être considéré comme guéri, lorsqu'apparaît un syndrome d'azotémie (1 g. 65) avec acidose (R. A. : 48 vol.). Malgré l'arrêt du traitement sulfamidé et l'intensité du traitement alcalin, la mort survient en 48 heures, dans le coma azotémique, l'acidose ayant disparu.

A cette séance, VALLERY-RADOT déclare avoir souvent observé un trouble passager du fonctionnement rénal, avec passage fréquent des hématies dans les urines au cours de la sulfamidothérapie.

En cours de traitement, certains auteurs ont noté l'élévation de taux de l'urée sanguine et l'activité thérapeutique du produit n'en était nullement diminuée.

WORMS constate, 2 jours après le traitement d'une méningite cérébrospinale par la sulfamidopyridine, une amélioration des signes méningés, mais une élévation de taux de l'urée sanguine : 1 g. 15.

En raison de la gravité du cas, la sulfamidothérapie est continuée. L'azotémie s'élève à 1 g. 95 ; puis, au fur et à mesure que l'évolution se fait vers la guérison, les doses administrées sont moindres, l'azotémie s'abaisse, pour revenir plus tard à la normale.

GERNEZ et HURIEZ ont signalé le même fait au cours des méningites cérébrospinales traitées par la sulfamidothérapie.

Nous n'avons jamais constaté une atteinte rénale très nette ; chez 3 de nos malades, est apparue une albuminurie isolée, sans cylindrurie, qui a disparu rapidement.

Nous passons volontairement sous silence les accidents rénaux provoqués par l'absorption d'un « élixir de sulfanilamide », dont la toxicité était due au diéthyléneglycol et non à la sulfamide.

Les néphrites toxiques sont donc très rares après l'emploi des sulfamides.

Aucun des produits prescrits ne paraît avoir une action particulièrement toxique.

Cliniquement, ces accidents peuvent être groupés de la façon suivante :

— *Albuminurie isolée, simple.*

C'est souvent le seul signe observé.

L'abondance en est variable.

Elle n'est rapport, ni avec la dose, ni avec l'âge.

L'évolution est toujours bonne, et elle disparaît après la fin du traitement.

— *Albuminurie et cylindrurie.*

BARBELLION a observé parfois la présence de cylindres dans le culot de centrifugation, sans albuminurie.

En général, ces deux signes sont associés et disparaissent sans laisser de séquelles.

— *Albuminurie avec rétention azotée.*

Il s'agit alors de néphrites épithéliales, l'atteinte est légère, elle évolue souvent vers la guérison.

Ce n'est que rarement que l'on observe une anurie sécrétoire grave, comme chez le malade signalé par ARMAND-DELILLE.

La néphrite aiguë œdémateuse n'a été signalée qu'une fois.

Un seul cas de *néphrose lipoïdique*, à la suite d'un traitement par le chlorhydrate de sulfamidochyroïdine, a été rapporté, mais nous n'avons pu retrouver l'article original.

Le mécanisme pathogénique de cette atteinte rénale paraît être toxique ; peut-être, faut-il faire intervenir, chez ces sujets, une prédisposition et une fragilité rénale particulière. Pour les accidents plus graves, tels que le cas d'anurie que nous avons rapporté, l'intolérance doit être invoquée, pour expliquer qu'un produit, généralement peu toxique, entraîne une lésion aussi sérieuse du parenchyme rénal.

L'observation de la malade rapporté par RATHERY en est l'exemple type.

Mais nous ne saurions assez insister sur la rareté et la bénignité de ces accidents, qui doivent être tenus pour négligeables devant les succès remarquables de la sulfamidothérapie.

C. — NÉPHRITES AIGUES

TRAITÉES PAR LES SULFAMIDES.

Cette atteinte rénale a paru si bénigne que certains auteurs n'ont pas hésité à prescrire les sulfamides malgré les signes de néphrite aiguë et fait étonnant, ils ont constaté une guérison de l'infection primitive et de la lésion rénale.

Lemierre, dès 1936, relate l'observation d'un malade atteint d'un érysipèle de la face, chez lequel est prescrit le traitement par le Rubiazol, malgré les signes de néphrite aiguë.

Cet auteur revient, en 1941, sur la même question et publie 3 autres cas que nous résumons succinctement, il constate la guérison de ces néphrites aiguës hématuriques qui assombrissaient le pronostic de l'érysipèle.

I) M..., âgé de 46 ans, a déjà souffert de plusieurs poussées néphrétiques, et est atteint d'une albuminurie chronique.

Le 17 octobre, érysipèle de la face, qui se complique d'une néphrite hématurique : urines rouges, hématies et cylindres granuleux ; albumine : 0,60 ; urée sanguine : 1 g. 76 ; le malade prend 4 comprimés de chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, l'urée a atteint le taux de 3 g. 36.

Guérison de l'érysipèle puis des signes de néphrite, qui, au début, s'était aggravée, malgré la disparition des signes infectieux.

II) D... Georgette, 29 ans, érysipèle de la face, oligurie, hématurie, albuminurie, urée sanguine : 0,47. Traitement : 6 comprimés de Rubiazol pendant 10 jours. Disparition de l'hématurie et de l'albuminurie.

III) S... J..., 25 ans, érysipèle de la face, température à 40°. Oligurie, hématurie, albuminurie, urée du sérum : 0,55. Traitement par Rubiazol :

l'urée s'élève d'abord puis devient normale. Disparition de l'hématurie et de l'albuminurie.

IV) A..., 69 ans, a présenté un érysipèle de la face actuellement guéri, mais le malade est confus. Incoordination motrice. Urée sanguine : 4 g. 20 ; T. A. : 15-8. Le Rubiazol provoque une diminution du taux de l'urée sanguine à 0,81, avec amélioration de l'état général.

Mais une septicémie streptococcique avec accès fébriles répétés et réascension thermique, emporte le malade.

M. le Professeur JANBON note, en 1937, l'heureuse influence du Rubiazol.

Erysipèle du membre inférieur, étendu progressivement à la région fessière et au dos, avec phénomènes toxi-infectieux graves et hyperazotémie (1 g. 25).

Après échec des thérapeutiques d'abord instituées (sérum antistreptococcique de Vincent, urotropine), administration au 19e jour, par voies buccale et endoveineuse, de chlorhydrate de sulfamidochyroïdine, qui amène la chute immédiate de la température et la rétrocession rapide des symptômes locaux et généraux.

Cette prescription des sulfamides ne reste pas limitée aux néphrites érysipélateuses.

TRAISSAC, dès 1938, écrit : « J'ai donné des sulfamides à plusieurs néphrétiques, avec cylindrurie et albuminurie, qui ont parfaitement guéri. La néphrite n'est pas une contre-indication, mais plutôt une indication de cette médication, en cas de septicémie streptococcique ou de scarlatine. »

LEISHMAN, dans *The Lancet*, publie, en 1939, l'observation suivante :

Un enfant de 12 ans présente des troubles digestifs, de l'œdème avec albuminurie et cylindres dans les urines.

L'urée du sérum est de 0,54.

L'appareil cardiovasculaire est normal.

Aggravation, malgré le régime ; état d'anasarque.

Urines : 3 g. d'albumine ;
cylindres surtout hyalins, granuleux ;
colibacilles sans pus.

L'enfant prend 26 grammes de Proseptazine.

Il se produit un déclanchement de la diurèse, et la guérison.

THIERS a prescrit des sulfamides pour des lésions de néphrite aiguë, post-angineuses, et a constaté une amélioration indiscutable.

Trois de ces observations sont rapportées dans la thèse de FUMOUX.

I) Un homme, âgé de 40 ans, présente deux fois par an des angines, depuis l'âge de 20 ans. A 38 ans, angine à fausses membranes, qui s'est compliquée de néphrite. Depuis cette époque, le malade reste albuminurique. A son entrée à l'hôpital, le malade présente une angine streptococcique, avec fausses membranes, et une néphrite hématurique avec hémoglobinurie.

On traite le malade par un dérivé acétylé des sulfamides et la restriction des liquides. Au bout de 7 jours, on note la disparition complète non seulement de l'albuminurie, mais encore de tous les cylindres et de tous les éléments cellulaires anormaux.

II) Un malade, âgé de 42 ans, a présenté, l'année précédente, une angine suivie d'une néphrite subaiguë, qui régresse après un mois. A son entrée, on note : pâleur, asthénie intense, œdème palpébral, albumine : 0,60, urée du sérum : 1 g. 10.

Hématies et cylindres dans les urines.

Devant l'échec du régime déchloruré et hypoazoté, on essaye un traitement par la septazine (1 g. par jour) ; disparition des G. R. et des cylindres, mais apparition de céphalées et d'hypertension artérielle : 16-9.

Le traitement est suspendu, et, 6 jours après, les urines contiennent des hématies et cylindres ; deux autres cures de sulfamides font disparaître les signes urinaires et baisser l'urée sanguine, mais elles sont interrompues, à cause des céphalées.

Cinq mois après, le malade succombe à une pneumonie.

III) Une malade a présenté, à l'âge de 26 ans, à la suite d'une angine, une néphrite hématurique. Elle reste albuminurique et a plusieurs grossesses, qui se terminent par un avortement.

A l'âge de 30 ans, cette malade ne présente pas de signes cliniques de néphrite, mais les urines contiennent 0 g. 30 d'albumine, des cylindres granuleux et des hématies ; il persiste une amygdalite cryptique.

Le traitement, par un dérivé acétylé des sulfamides, fait disparaître, en une semaine, tous les signes urinaires qui persistaient depuis 4 ans.

GOUNELLE, chez les dysentériques baciliaires présentant une azotémie élevée, a ordonné des sulfamides, qui ont été fort

bien tolérées et ont amené la guérison de la dysenterie et la baisse du taux de l'urée sanguine.

Dans un des cas, l'azotémie était de 3 g. 20 avec albuminurie légère, cylindrurie, le 1162 F donné à la dose de 38 grammes, a très favorablement agi ; la guérison est survenue en une semaine, avec disparition des signes de néphrite.

Besnoit et Guipper, cités par Worms, ont traité par des sulfamides des malades atteints de pneumopathies aiguës ; plusieurs malades, avant la mise en œuvre du traitement, avaient du subictère, des traces d'albumine dans les urines, ou une légère hyperazotémie (0 g. 65 - 0 g. 70) ces troubles, loin de s'exagérer sous l'influence de la médication, disparaissaient à la convalescence.

MM. Dalous, Fabre et Debrux rapportent « deux cas de néphrites scarlatineuses, dont une très grave, qui ont guéri par la sulfamidothérapie ».

I) E..., 38 ans, présente une éruption scarlatiniforme et des vomissements.

Oligurie ;
Réaction de Schultz-Charlton : positive ;
Urée sanguine : 0,90.

Après un essai de sulfamidothérapie par voie buccale, les auteurs ont recours à la voie rectale et à la voie sous-cutanée ; une polyurie s'installe dès le 2e jour et l'urée baisse progressivement :

1 g. 15
0 g. 73
0 g. 40
0 g. 30.

II) Homme de 48 ans, éruption scarlatineuse typique, avec angine à fausses membranes ; agitation très marquée.

Température à 40°5 ;
Aligurie ;
Albuminurie et cylindrurie ;
Urée de sérum : 2 g. 50.

Thérapeutique intensive par le Dagénan. La température cède, la diurèse se rétablit, l'urée revient progressivement à un taux normal.

Huriez et R. Dumont rapportent une série d'observations d'érythrodermies post-arsenicales, traitées par la sulfamidothérapie.

Chez une malade, l'atteinte rénale était affirmée par la présence de cylindres hématuriques épithéliaux dans le culot de centrifugation des urines.

La sulfamidothérapie fut instituée et amena la disparition des signes urinaires, la reprise de la diurèse, la fonte des œdèmes.

Nous-mêmes, nous avons eu l'occasion de suivre dans le service de M. le Professeur Boulet, une malade qui présentait une élévation du taux d'urée sanguine (0,60 à 0,90) au cours d'une pneumopathie aiguë. L'administration de Dagénan a amené une sédation des phénomènes infectieux et une baisse notable (0,40) du taux de l'urée du sérum.

Ces différentes observations permettent de penser que les sulfamides agissent, non directement sur le parenchyme rénal lors des néphrites infectieuses, mais sur le germe, et principalement le streptocoque, dont la toxine provoquait ces lésions rénales.

L'amélioration et la guérison de ces lésions après sulfamidothérapie peut être comparée aux guérisons des néphrites aiguës rhumatismales par le salicylate de soude, des néphrites syphilitiques secondaires par l'arsenic ou le mercure, alors que ces corps sont parfois nocifs pour le rein.

Conclusions

Les lésions toxiques, à type de néphrite épithéliale, dues aux sulfamides sont très rares et généralement bénignes.

Les néphrites infectieuses aiguës et en particulier celles d'origine streptococcique, sont justiciables d'un traitement par les sulfamides, et cette thérapeutique entraîne bien souvent la disparition des signes de néphrite.

CHAPITRE III

CIRCULATION DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME

La sulfamidothérapie, malgré les nombreux travaux qu'elle a suscités, pose toujours de nombreux problèmes. L'étude du comportement du rein, au cours de cette thérapeutique, nous a fait entrevoir, en effet, une série de recherches du plus haut intérêt.

La disproportion très grande qui existe entre le taux des sulfamides ingérées et le taux des sulfamides éliminées, nous a incité à poursuivre l'étude de la circulation des sulfamides dans l'organisme, en nous inspirant des travaux de M. le Professeur JANBON.

1°) Passage des sulfamides dans le sang.

Les sulfamides introduites, soit par voie buccale, soit par voie parentérale, se trouvent rapidement dans le sang. De nombreuses expériences ont été faites avec les différentes sulfamides, soit après ingestion d'une dose unique, soit après ingestion de doses répétées. Nous n'avons pas jugé utile de refaire de telles recherches, nous contentant simplement de prélever le sang à des moments différents, soit très rapidement après l'ingestion, soit plus tardivement.

La sulfamide apparaît dans le sang, dès les premières heures qui suivent l'ingestion ; le taux augmente et atteint son maximum de la 2e à la 4e heure. Il décroît si le sujet n'a ingéré qu'une seule dose ; il augmente au contraire, si la dose de sulfamide administrée est convenablement répartie dans les 24 heures. Dès le début, la sulfamide se retrouve sous deux formes : forme libre, forme conjuguée qui est le dérivé acétylé.

Le taux de sulfamide totale est d'emblée très élevé et atteint 80 à 100 mg. par litre ; il est généralement en rapport avec la dose de sulfamide administrée. Le coefficient : sulfamide conjuguée/sulfamide libre est très inférieur à l'unité ; mais progressivement, ce coefficient augmente et dépasse l'unité.

A la fin des prises thérapeutiques, la sulfamide libre ne se retrouve souvent qu'à l'état de traces ; la sulfamide conjuguée disparaît beaucoup plus lentement et, 10 à 25 jours après la fin du traitement, le dosage dans le sang en révèle quelquefois.

Durel admet que dans le traitement à dose moyenne, le nombre de milligrammes pour 100 cc. de sang, est, le matin, un peu supérieur au nombre de grammes de médicament administré la veille.

Ces recherches sur la sulfamidémie s'appliquent aux trois produits couramment employés : 1162 F,
693 MB,
2090 R.P.

Il n'y a pas de différence notable entre ces produits.

Pour Gournay et Molitor, la sulfamido-conjugaison serait moins forte pour le 2090 RP.

La sulfamidémie est plus variable avec le Dagénan.

2°) Passage des sulfamides dans les humeurs et les sécrétions normales.

Par le courant sanguin, la sulfamide, répartie dans tout l'organisme, va imprégner tous les viscères, tous les tissus. Le rein constitue la principale voie d'élimination, mais la sulfamide se retrouve dans toutes les sécrétions et les humeurs.

Les méninges sont facilement traversées par ces corps, et ceci explique les succès de la sulfamidothérapie dans les diffé-

rentes méningites purulentes. Bien que DUREL pense qu'il n'y ait pas de barrière hémoméningée, le taux des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien est toujours inférieur aux taux sanguin ; il en est, en général, les 2/3.

PAGET admet que les vitesses de diffusion sont différentes pour les formes libres ou conjuguées.

Le taux de concentration utile est variable, ainsi que l'ont montré RATHERY et DECOUR ; mais on admet généralement que ce taux doit atteindre 50 à 60 mg. par litre ; parfois un taux inférieur est suffisant pour obtenir une guérison. Il est recommandé d'injecter directement dans les espaces sous-arachnoïdiens des sulfamides, à la seule condition que ces solutions ne soient pas toxiques.

La bile contient, elle aussi, des sulfamides ; le taux en est sensiblement égal à celui du sang ; mais cette voie d'élimination est peu importante, par suite de la résorption intestinale.

Nous n'avons jamais trouvé de sulfamides dans les matières fécales.

PAGET a pu retrouver et identifier les sulfamides dans la salive et les larmes provoquées.

A la Clinique Pasteur, nous avons pu doser les sulfamides dans le lait d'une malade soumise à un traitement sulfamidé.

GROS a pu suivre l'évolution de la concentration des sulfamides dans le lait maternel par rapport à la sulfamidémie.

L'humeur aqueuse contient, elle aussi, des sulfamides, et nous avons pu le mettre en évidence chez un malade traité. Le taux était inférieur au taux sanguin et rachidien.

3°) **Passage des sulfamides dans les sécrétions pathologiques.**

Dans les épanchements et sécrétions pathologiques, les sulfamides peuvent être dosées :

1°) Dans les épanchements pleuraux, surtout au cours des pleurésies purulentes, la sulfamide a pu être identifiée. Chez un de nos malades, atteint de pleurésie purulente, le taux était de 15 mg. par litre. M. JANBON a constaté souvent un taux relativement bas, et il est classique de conseiller l'introduc-

tion directe de sulfamides, afin d'augmenter la concentration dans le liquide pleural.

2°) Chez deux de nos malades, présentant un épanchement péricardique, la sulfamide fut retrouvée à des taux inférieurs au taux sanguin.

3°) Enfin, chez une malade présentant une arthrite purulente du genou au cours d'une méningococcémie, le dosage a révélé le faible taux de sulfamide dans le pus retiré par ponction du genou.

Dans ces arthrites purulentes, MM. Rimbaud et Serre ont conseillé et ont obtenu d'excellents résultats thérapeutiques en associant au traitement buccal, un traitement local par des injections in situ de solutions sulfamidées.

Il semble donc qu'il soit nécessaire, dans ces épanchements pathologiques, de pratiquer des injections locales de sulfamides, afin d'obtenir une concentration suffisante pour amener la guérison.

INTERVENTION DE L'ORGANISME

Il est classique d'admettre que la diffusion des sulfamides dans les humeurs et les tissus se fait uniformément, à la manière de l'urée ou de l'alcool, ainsi que l'a démontré Marshall, expérimentalement chez le chien.

En réalité, les tissus ne sont pas passifs au cours de la sulfamidothérapie.

Pour M. Janbon, les différences individuelles de comportement du taux de sulfamidurie, les résultats des bilans sulfamidés indiquent déjà une participation active des tissus dans le métabolisme des sulfamides ainsi que la sulfamido-conjugaison qui est un phénomène précoce.

En effet, dès le début de l'ingestion, les sulfamides sont retrouvées dans le sang, sous deux états : sulfamide libre, sulfamide conjuguée.

Bien que la toxicité de ces corps soient très faibles, des processus de désintoxication se produisent rapidement, on observe alors une transformation de ces corps en dérivés qui

ne possèdent plus qu'une toxicité faible et qui traversent l'organisme sans dommage. Il s'agit d'une réaction normale contre la substance toxique.

Ces processus de désintoxication sont très nombreux : la réaction peut être une oxydation ; souvent, elle consiste en une soudure avec un corps, tel que l'acide sulfurique, l'acide glycuronique ; elle peut être la méthylation, l'acétylation.

Au cours de la sulfamidothérapie, MARSHALL a démontré. qu'il s'agissait d'une acétylation et a identifié le dérivé éliminé au dérivé acétylé de la sulfamide.

Il se forme un composé acétyl aminé par la réaction suivante (R. représentant le radical) :

$$R—NH^2 + HOOC—CH^3 = RNH—OC—CH^3 + HOH.$$

MORADI, dans sa thèse, écrit que ce processus d'acétylation se fait dans le rein ; le dérivé acétylé serait, pour lui, la cause des lésions toxiques du rein. L'existence de ce dérivé dans le sang, dans la moelle sternale, infirme cette théorie et généralement, l'on admet que l'acétylation a lieu dans le foie.

Le foie joue un rôle de premier plan dans ces phénomènes de désintoxication « d'antixénisme ».

La plus connue de ces fonctions antitoxiques est la conjugaison, par combinaison, soit avec l'acide sulfurique, soit avec l'acide glycuronique ; mais l'acétylation, par fixation d'acide acétique est un processus plus rare, mais bien connu, qui se produirait à partir de l'acide pyruvique et de l'ammoniaque, d'après la théorie de KNOOP.

Le dérivé acétylé serait donc moins toxique que la sulfamide elle-même.

Et nous ne sommes pas de l'avis de la majorité des auteurs qui attribuent un rôle toxique à ce dérivé. L'étude, en effet, du rapport sulfamidurique : sulfamide conjuguée / sulfamide libre ne peut en rien faire prévoir, lorsqu'il s'élève, l'imminence d'une complication.

Il semblerait, au contraire, que cette acétylation se produirait surtout chez l'homme normal, aux fonctions hépatiques normales, tout comme la glycurono-conjugaison. L'étude de l'éli-

mination des S. chez les hépatiques semble bien le prouver : la formation de dérivés acétylés est faible.

Par ailleurs, le foie et d'autres organes interviennent vraisemblablement dans la désintégration des sulfamides. Ce processus est encore, à l'heure actuelle, bien mal connu.

MAYER et SCHAEFFER pensent qu'il se produirait des phénomènes d'oxydation très intense, avec production d'un corps qui serait particulièrement actif « hydroxylamine » ; ce serait le para-hydroxy-amino-phényl-sulfamide pour le 1162 F. Ceci n'est encore qu'une hypothèse permettant d'expliquer l'activité thérapeutique de ce produit.

Par ailleurs, l'analyse d'urine a montré l'existence de certains dérivés qui sont encore mal identifiés.

L'acide para-amino-phénol a été retrouvé dans l'urine, et JAMES a noté la présence d'un pigment pourpre, mal déterminé, du groupe des indophénols.

Il est vraisemblable qu'il s'élimine, écrit PAGET, d'autres termes d'oxydation, non dosables ou incomplètement dosés par diazotation et copulation, au cours des ingestions répétées des sulfamides.

En dehors de la désintoxication et de la désintégration chimique, les tissus interviennent directement dans la circulation des sulfamides dans l'organisme. Ils ne se laissent pas passivement traverser ; les cellules retiennent une certaine quantité de sulfamide.

Ce phénomène peut parfois s'exagérer et la surcharge tissulaire peut entraîner un taux relativement bas de sulfamides dans le sang et les urines.

MM. GERMAIN, GAUTRON et MORAND ont soupçonné, les premiers, ce phénomène chez un malade atteint de méningite à pneumocoques et traité par le 1162 F ; au cours du traitement, ces auteurs constatent une disparition presque complète de la sulfamide dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, avec une élimination urinaire minime, bien que le malade absorbe 8 grammes de médicament. Quelques jours après, réapparition

d'un taux normal et élimination urinaire massive. Cliniquement, il paraissait difficile de vérifier cette rétention, ce blocage tissulaire, que seule l'étude quotidienne de l'élimination urinaire et la recherche fréquente des taux de sulfamidémie pouvait mettre en évidence.

M. JANBON a pensé que le dosage de la sulfamide dans la moelle sternale devait plus aisément mettre en évidence ce phénomène. Avec le Docteur LAZERGES, il met au point la technique permettant de doser la sulfamidomyélie.

Chez la plupart des malades suivis, ce dosage fut effectué. Dès les premières 24 heures, la sulfamidomyélie atteint le taux maximum ; il est rare que ce taux augmente, surtout lorsque les sulfamides sont données suivant les prescriptions habituelles. Ce taux est proportionnel à la quantité de sulfamides ingérée.

La sulfamidomyélie est généralement supérieure à la sulfamidémie ; nous avons trouvé, quelquefois, un taux inférieur.

La moelle sternale contient, elle aussi, des sulfamides libres et conjuguées. Le coefficient de conjugaison se rapproche de celui du sang. Après la fin du traitement, la sulfamidomyélie reste élevée pendant plusieurs jours. Dans un cas, ce taux était de 80 mg. 3 jours après la fin du traitement, alors que les urines et le sang n'en contenaient que fort peu.

Généralement, ce taux diminue progressivement et, lorsqu'il devient nul, l'élimination urinaire disparaît.

La fixation médullaire fut observée avec toutes les sulfamides employées.

GERMAIN et GAUTRON ont incriminé le système réticulo-endothélial et ont pensé que les injections de Rouge Congo et de Rose Bengale permettraient la libération de la sulfamide retenue dans le sang. C'est l'épreuve du déblocage qui fut systématiquement faite à la Clinique Pasteur et étudiée dans la thèse du Docteur POIRIER-COUTANSAIS.

Cette épreuve consiste à injecter par voie intra-veineuse :
soit 10 cc. d'une solution de Rouge Congo à 1 % ;
soit 1 mg. 5 par kilog de poids, d'une solution de Rose Bengale.

L'injection de colorants était souvent suivie d'une élimination

urinaire de sulfamide, surtout lorsque le taux de la sulfamidomyélie était anormalement élevé.

Ce phénomène de blocage présente un double intérêt :

1°) Du point de vue clinique.

Il peut être à l'origine de complications.

A la Clinique des Maladies contagieuses, M. JANBON a observé deux accidents sanguins, qui furent rattachés à la sulfamidothérapie.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un malade présentant une méningite cérébrospinale, à forme convulsive, et une septicémie à méningocoque.

L'état est grave ; le malade reçoit 26 grammes de Dagénan en 5 jours ; le traitement est interrompu par suite de phénomènes congestifs des téguments. 3 jours après, rechute méningée et le Dagénan est prescrit à la dose de 6 grammes par jour. Au dernier jour du traitement, granulopénie d'alarme, la sulfamidurie est très faible ; l'injection de Rose Bengale provoque une élimination massive de 5 g. 80. La sulfamidomyélie faite le surlendemain indique un taux très élevé de 140 mg. 0/00, alors que la sulfamidémie n'est que de 25 0/00. L'hémogramme indique une agranulocytose qu'une transfusion médullaire fait céder.

Dans le second cas : brucellose d'évolution mortelle, avec purpura et ictère.

Malade, âgé de 57 ans. Soigné par Sulfamidothiazol. (40 g en 12 jours). En fin de traitement, très bon état général. Après 20 jours d'apyrexie, nouvelle poussée fébrile, avec hémoculture positive (mélitensis), éruption purpuriques à poussées successives, surtout importantes aux membres inférieurs.

Signe du lacet : positif ;
Temps de saignement : 13 minutes ;
Temps de coagulation : 10 à 15 minutes.

Irrétractilité du caillot ; leucopénie persistante.

Exitus, malgré les transfusions médullaires, au cours d'une nouvelle poussée fébrile.

30 jours après la fin du traitement, le sang et les urines ne contenaient pas de sulfamides ; pourtant, la sulfamidomyélie était de 50 mg. 0/00.

L'injection d'une solution de Rose Bengale par voie intraveineuse provoque la réapparition de la sulfamidémie et sulfamidurie, tandis que le taux de la moelle sternale décroît.

Dans ces deux observations, le syndrome sanguin a coïncidé

avec un taux de sulfamidomyélie anormalement élevé ; cette rétention médullaire est-elle la cause de ces complications? Il paraît logique de l'admettre bien que la preuve manifeste soit difficile à établir.

Mais tous les accidents de sulfamidothérapie ne sont pas dus à un déblocage tissulaire. En effet, dans l'observation d'agranulocytose post-sulfamidique, rapportée par GROS, la sulfamidomyélie était à un taux normal, par rapport au taux sanguin.

Au cours de deux accidents cutanés, dus à la sulfamidothérapie, la sulfamidomyélie était à un taux normal. Ces accidents relèvent d'ailleurs plus d'un phénomène d'intolérance que d'un blocage tissulaire.

2°) Du point de vue thérapeutique.

Cette rétention tissulaire est rendue responsable de certains échecs de la sulfamidothérapie.

GERMAIN et GAUTRON ont invoqué ce phénomène chez un malade atteint de méningite cérébrospinale, décédé malgré un traitement par le 1162 F.

GOUGEROT et GROLLET ont fait intervenir ce facteur dans la gonococcie sulfamido-résistante. Ces auteurs rapportent le cas suivant :

Chez un malade, atteint d'urétrite blennorragique non améliorée par sulfamidothérapie, 2 injections de Rouge Congo font apparaître la sulfamide dans les urines ; l'écoulement se tarit, les urines s'éclaircissent ; au 5e jour du traitement par le Rouge Congo, le malade est guéri.

Dans le Service de M. JANBON, nous avons suivi un jeune soldat, atteint de gonococcie sulfamido-résistante, chez lequel la sulfamidomyélie était de 5 mg., 32 jours après la fin du traitement. Un déblocage par le Rose Bengale fit rapidement baisser le taux de la sulfamidomyélie et provoquer une élévation passagère du taux sanguin et urinaire. Nous avons eu, par ailleurs, l'occasion d'étudier des gonococcies sulfamido-résistantes dans le Service de M. le Professeur JEANBRAU ; aucune n'a pu être attribuée à un blocage net et l'injection de Rouge Congo n'a pas été suivie d'une libération massive de sulfamides.

Voici les dosages effectués au cours des épreuves de déblocage :

Nom	Médicament	Date	Déblocage	Moelle sternale	Sang S. totale	Sang S. libre	Urines S. totale	Urines S. libre
I. G... Henri	17 g. de Thiazomide	30-3	—	5 mg.	t	t	10	t
	15 g. de Thiazomide		R.C.					
	(25 mars : fin de la thérapeutique)						35	10
							t	t
		31-3	—	—	0	0	10	10
							10	t
		1-4	—	—	0	0	10	t
II. M... Léon	40 g. de Thiazomide	30-3	—	t	t	t	10	t
	(10 mars : fin de cure)		R.C.					
							20	t
		31-3	—	1	t	t	30	10
							15	10
							10	t
		1-4	—	0	0	0	—	—
III. C... Robert	9 g. de Dagénan	30-3	—	t	t	0	40	10
	40 g. de Thiazomide		R.C.					
							20	t
		31-3	—	—	0	0	10	t
							50	20
							10	10
		1-4	—	—	0	0	10	t

IV.	D... Fernand	44 g. de Dagénan (fin de cure : 20 mars)	15-4	— R.C.	0	0	0	10	0
								20	10
			16-4	—	—	0	0	15	10
								15	10
								10	t
			17-4	—	—	—	—	10	t
V.	B... Roger	30 g. de Dagénan (fin de cure : 6 avril)	15-4	— R.C.	0	0	0	10	5
								30	5
								25	10
			16-4	—	—	0	0	20	5
			17-4	—	—	—	—	10	t
VI.	G... Jean	13 g. de Dagénan 5 g. de Thiazomdie	26-4	R.C.	—	—	—	30	—
			27	R.C.	—	—	—	30	—
			28	R.C.	—	—	—	30	—
			29	R.C.	—	—	—	t	—
			30	—	—	—	—	0	—

(1) R.C. = Injection intraveineuse de 10 cm³ d'une solution de Rouge Congo à 1 p. 100.

Un tissu est-il particulièrement intéressé dans ces phénomènes de « blocage » ?

Germain et Gautron ont incriminé le système réticulo-endothélial et ont pensé qu'il se produisait une excitation de la propriété pexique de ce tissu ; dans les conditions habituelles, écrivent-ils, cette fixation est négligeable, et passe inaperçue, mais elle peut être exagérée et correspondre à une mise en charge du tissu réticulo-endothélial.

Le déblocage peut se faire spontanément, par injection de Rouge Congo ou de Rose Bengale, par suite de l'affinité particulière de ces colorants pour le tissu réticulo-endothélial.

En réalité, seul le Rouge Congo est fixé par ce tissu ; le Rose Bengale, étudié au cours des épreuves d'exploration hépatique, n'est nullement retenu par les éléments réticulo-histiocytaires et l'action de ce colorant est bien difficile à interpréter.

Le rôle joué par le S.R.E. au cours de la sulfamidothérapie est encore bien mal connu ; d'ailleurs, même au cours des diverses chimiothérapies, son mode d'action n'est pas nettement déterminé.

Au cours de l'arsénothérapie, pourtant très étudiée, les opinions sont divergentes.

Les uns, après les travaux de Kritchewski, de Feldt, Jungelblat, estiment nécessaire pour une action efficace du composé arsénical, l'intégrité fonctionnelle du système réticulo-histiocytaire et ils font jouer un rôle actif à ce système.

Zolog et Comsia ont cru pouvoir déduire de leurs expériences, qu'un blocage sévère de S.R.E. augmentait l'effet thérapeutique des arséno-benzènes.

Une quantité plus élevée de ces corps circulerait dans le sang, et l'action en serait accrue.

Cette dernière interprétation serait en accord avec les conclusions de la majorité des auteurs, en ce qui concerne la sulfamidothérapie...

Nous envisageons seulement le rôle du S.R.E. dans le blocage tissulaire, et non son rôle dans la sulfamidothérapie en général. Le mode d'action de cette thérapeutique a fait émettre de nombreuses hypothèses où interviennent les éléments réticulo-histiocytaires.

Expérimentalement, l'injection quotidienne de Rouge Congo au lapin a produit des modifications de l'élimination et de la répartition tissulaire des sulfamides ; nous ne saurions dire si ces modifications auraient eu un heureux résultat thérapeutique.

Par ailleurs, Gross a constaté que la splénectomie n'entravait nullement l'action thérapeutique du 1162 F chez l'animal.

Nous n'avons trouvé aucune lésion ni aucune modification des éléments réticulo-endothéliaux chez les animaux traités.

Cliniquement, la sulfamidomyélie, presque toujours supérieure au taux sanguin, la libération de sulfamide par le Rouge Congo lorsqu'il y a rétention médullaire, prouvent la participation du S.R.E. au blocage tissulaire, mais il semble que ce blocage puisse se produire en dehors de ces éléments, ainsi que le prouve le dosage des sulfamides dans les tissus.

Cette recherche fut faite par Marshall, chez le chien. La répartition de sulfamide se fait à un taux à peu près identique dans la majeure partie des tissus. La quantité est proportionnelle à leur teneur en eau ; les os et la graisse en contiennent fort peu.

Riser et Valdiguié étudient surtout la concentration dans le liquide céphalo-rachidien et les centres nerveux.

Chabrol, Cottet et Sallet constatent un taux variable suivant les animaux mais, chez le même animal, le taux retrouvé dans les tissus est très voisin de celui du sang.

Bolzinger et Decourt ont pratiqué les dosages chez l'homme mais n'ont dosé que la sulfamide libre.

La concentration de sulfamide libre trouvée dans les tissus est au-dessous de la concentration sanguine, si le sujet est

mort au cours du traitement ; si le sujet meurt après le traitement, les taux sont parfois plus élevés dans les tissus.

MM. JANBON et LAZERGES publient les conclusions suivantes :

1°) Certains organes fixent activement les sulfamides à un taux supérieur au taux sanguin, relevé au cours des maladies.

Ce sont les glandes, le foie surtout, les centres nerveux.

— Les autres organes et tissus ont des taux beaucoup plus faibles, voisins de celui du sang, o nettement inférieurs à lui.

— Le comportement des muscles est particulier et le taux en sulfamides paraît directement lié à leur activité, donc au débit sanguin.

2°) La sulfamide fixée est à l'état exclusif de molécule conjuguée.

3°) Les divers corps sulfamidés ont un comportement identique, quant à leur fixation par les tissus.

MM. SERRE et CAZAL ont trouvé, au cours de leurs recherches, une rétention tissulaire nette dans les organes glandulaires : rein surtout, foie, rate, moelle osseuse.

Les sulfamides s'y trouvaient sous les deux formes :

sulfamide libre,
sulfamide conjuguée.

RISER, PAGET et VALDIGUIÉ constatent que la répartition des dérivés sulfamidés varie légèrement entre les différents organes.

Le taux des organes est souvent différent de celui du sang, mais ils n'ont constaté aucun stockage dans les organes analysés.

Les sulfamides existent sous les deux formes : sulfamide libre, sulfamide conjuguée, dans des proportions variables.

Nous-même avons pratiqué des dosages dans le service de M. le Professeur BOULET.

Nous avons constaté une rétention tissulaire dans les organes glandulaires, avec un taux le plus souvent supérieur au taux sanguin.

Le taux le plus élevé se trouve dans le rein (surtout lorsque le malade meurt au cours du traitement) et, quelquefois, dans le foie.

Les sulfamides sont fixées sous les deux formes :

sulfamide libre,
sulfamide conjuguée.

Nous n'avons pas constaté une accumulation particulièrement forte de sulfamides dans les tissus riches en éléments réticulo-histiocytaires.

Par suite de la divergence des résultats, nous ne voulons pas insister particulièrement sur ces dosages tissulaires ; les méthodes de dosages diffèrent suivant les auteurs et expliquent leur discordance.

Néanmoins, ils prouvent tous que l'organisme ne se laisse pas traverser passivement par les sulfamides.

Le système réticulo-endothélial ne semble pas jouer un rôle prédominant dans ces phénomènes de rétention tissulaire.

Tous les tissus et surtout les organes glandulaires interviennent et sont capables de fixer les sulfamides dans leurs cellules.

CONCLUSIONS

I. — L'élimination des sulfamides se fait par les urines, sous deux formes :

sulfamide libre,
sulfamide conjuguée (dérivé acétylé).

La quantité de sulfamide éliminée et retrouvée dans les urines est, le plus souvent, **inférieure à 50 % de la dose ingérée.**

La sulfamidurie persiste, sous forme de trace, très longtemps après la fin de l'administration des produits.

Ces caractères de l'élimination se retrouvent avec **les trois produits couramment employés (1162 F, 693 MB, 2090 RP.)**

II. — **Les sulfamides avant leur élimination imprègnent tout l'organisme et se retrouvent dans toutes les humeurs et les sécrétions de l'organisme**

L'intervention de l'organisme dans le métabolisme des sulfamides est démontrée :

1°) par la sulfamido-conjugaison,
2°) par la rétention tissulaire.

La sulfamidomyélie est le moyen le plus simple de constater in vivo la rétention tissulaire, qui peut être à l'origine d'accidents sanguins ou de sulfamido-résistance.

Le mécanisme de la rétention tissulaire est complexe. Le système réticulo-endothélial intervient, mais ne peut à lui seul expliquer ce phénomène.

III. — L'exploration rénale montre une **atteinte passagère, légère** du fonctionnement du rein.

Les complications rénales de la sulfamidothérapie peuvent être groupées :

a) **Accidents mécaniques,** dus à des calculs riches en sulfamides, se produisant surtout après l'emploi de :

sulfamidopyridine,
sulfamidothiazol.

Expérimentalement, nous avons étudié, chez le lapin, l'élimination et les lésions rénales produites par le sulfamidopyridine, et nous avons noté **la production de calculs rénaux riches en sulfamides** après ingestion de sulfamidopyridine.

b) Les **lésions toxiques** de l'épithélium rénal **sont rares et en général bénignes.**

Notons que **ce traitement sulfamidé** entraîne souvent **la guérison des néphrites aiguës** et en particulier **des néphrites streptococciques.**

IV. — Ainsi **l'atteinte rénale aiguë** ne doit pas être considérée dans nombre de cas comme une **contre-indication** mais comme **une indication des sulfamides** en raison d'une part, de leur pouvoir actif et d'autre part de leur faible toxicité.

L'élimination défectueuse du rein atteint de néphrite chronique ne suffit pas pour interdire leur prescription, du moins à dose moyenne, lorsque besoin est.

BIBLIOGRAPHIE

— Les publications sur la Sulfamidothérapie sont trop nombreuses pour que nous puissions établir une notice bibliographique complète. Nous ne citons que les articles qui nous ont été utiles pour l'élaboration de ce travail.

Nous remercions les laboratoires « SPÉCIA », qui ont bien voulu nous faire parvenir la traduction de nombreux articles étrangers.

I) *ÉLIMINATION URINAIRE DES SULFAMIDES.*

ALOULOU. — Contribution à l'étude de la thérapeutique sulfamidée en médecine infantile. (*Thèse*, Paris, 1941.)

BOISSIÈRE-LACROIX. — La thérapeutique par les sulfamides. (*Archives de Médecine des Enfants*, 1938, pp. 351-353.)

CELICE (J.), WEILL-SPIRER et FALLOT. — L'emploi d'un nouveau dérivé sulfamidé : l'amino-benzène-sulfamidothiazol (2090 R.P.) dans les urétrites à gonocoques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mai 1940 ; in *Bull.*, nº 17, juillet 1940, pp. 333-339.)

CELICE (J.), GRENIER et FALLOT. — Sulfathiazol (2090 R.P.) méningococcies et autres infections. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juillet 1940 ; in *Bull.*, nº 27, août 1940, pp. 443-448.)

CELICE (J.), GOUGEROT et CHASTAND (P.). — Amino-benzène-sulfamido et infections à colibacille. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 nov. 1940 ; in *Bull.*, nº 44, janvier 1941, pp. 90-95.)

CRISTOL (P.), et LAZERGES (P.). — Sur les méthodes de dosage des sulfamides dans les urines. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 5 juin 1942.)

CRISTOL (P.), MONNIER (P.), MAROT (R.) et LAZERGES (P.). — De

l'élimination urinaire de quelques sulfamides chez les sujets normaux. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, séance du 27 juin 1941.)

DENIGES (G.). — Identification, par microcristalloscopie, de deux médicaments sulfamidés : le Dagénan, la Septazine. (*Bull. de la Soc. de Pharmacie de Bordeaux*, fasc. II, 1941, pp. 1-12.)

DUREL, HALPERN, DUBOST et ALLINE (Mlle). — Passage dans le sang, dans le L.C.R. et dans les urines, de l'a(para-amino-phényl-sulfamido)puridine. (*Presse médicale*, n° 46, 10 juin 1939, pp. 920-924.)

DUREL. — La thérapeutique sulfamidée. (*Bailhère* édit., Paris, avril 1940, 198 p.)

DUREL et ALLINE (Mlle). — Sur la précipitation des produits sulfamidés dans l'urine. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, séance du 7 mars 1941.)

FIESSINGER. — Aleucie hémorragique des sulfamidés. (*Journal des Praticiens*, 26 juillet 1941, pp. 457-461 ; 3 août 1941, pp. 473-478.)

GERNEZ et (Ch.) HURIEZ (Cl.). — Considérations sur la sulfamidothérapie de la méningite cérébrospinale à méningocoques. (*Presse médicale*, 8-11 janvier 1941, nos 3 et 4, pp. 25 et 28.)

GOURNAY (J.-J.) et MOLITOR (P.). — Traitement de la méningite cérébrospinale par l'amino-benzène-sulfamido-thiazol. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 17 mai 1940 ; in *Bull.*, 29 juillet 1940, p. 330.)

GOURNAY (J.-J.) et MOLITOR (P.). — Le 2090 R.P. dans la collibacilose. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 novembre 1940.)

HALPERN, DUREL, DUBOST et D'ALLINE (Mlle). — Recherches sur l'absorption et l'élimination du Dagénan chez l'animal et chez l'homme. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXX, 25 février 1939, p. 755.)

HARVIER (P.) et PERRAULT. — Sulfamidothérapie. (*La Pratique médicale illustrée*, Doin éditeur.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans la moelle sternale, le sang, le L.C.R. et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.)

LEGRAND (R.), BRETON (A.) et BAR (Mlle). — Vieillesse et sulfamidothérapie. L'importance de l'âge en matière de posologie. (*Gaz. des Hôp.*, 27-30 août 1941, pp. 681-685.)

MARSHALL, EMERSON et CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfamide ; absorption et élimination ; méthode de détermination dans le sang

et dans l'urine. (*Journal of the Amer. Med. Association*, 20 mars 1937, p. 953.)

MARTIN (R.) et BOURCART (Nicole). — A propos de l'article de MM. LEGRAND, BRETON et Mlle BAR. « Vieillesse et sulfamidothérapie ». (*Gaz. des Hôp.*, 15-18 octobre 1941, pp. 825-826.)

PAGET (M.). — Les dosages des corps type sulfanilamide libres ou conjugués dans les liquides biologiques. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1940, pp. 331-333.)

— Le dosage des corps, du type sulfanilamide libres ou conjugués dans les liquides biologiques. (*Bull. de Pharmacie du Sud-Est*, 3e et 4e trimestres 1940.)

— Recherches sur l'élimination urinaire et sur la répartition hémo-rachidienne de quelques sulfamides. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, XXIII, n° 2, avril-juin 1941, pp. 1209-1225.)

RIMBAUD (L.), SERRE (H.), DELMAS (A.) et DUC (N.-G.). — Les sulfamides dans les infections aiguës du poumon. Etude clinique. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, séance du 5 juin 1942.)

SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Les sulfamides dans les infections aiguës du poumon. Etude chimique. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, séance du 5 juin 1942.)

STIELITZ. — Contribution à l'étude des accidents dus aux sulfamides. (*Thèse*, Paris, 1939.)

STOCKINGER. — Absorption, acétylation, and excretion of sulfamido-pyridine (Dagénan). (*Proced. Soc. Biol. Med.*, t. XL, 1933, p. 61.)

II) *ACTION DES SULFAMIDES SUR LE REIN.*

ANTOPOL (W.) et ROBINSON (H.). — Urolithiase et pathologie rénale après administration de sulfamido-pyridine par voie buccale. (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, mars 1939, p. 428.)

ARMAND-DELILLE, LESTOCQAY, TIFFENEAU et MEYER. — Chimiothérapie de la méningite cérébrospinale à méningocoques. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, année 1937, pp. 1246-1249.)

ARNETT (J.-H.). — Hématurie après traitement par le Sulfathiazol dans une pneumonie. (*Journ. Med. Amer. Assoc.*, n° 5, 3 août 1940, pp. 362.)

BARBELLION et GARIBALDI. — Chimiothérapie de la blennhorragie par le 1162 F. (*Journal d'Urologie*, mai 1938, p. 396.)

BENSLEY (E.-H.). — Les effets toxiques de la sulfamide et des composés voisins. (*Canadian Med. Assoc. Journal*, janvier 1940, p. 30.)

BOUCHARD. — Discussion. (*Journal d'Urologie*, janvier 1938, p. 65.)

CORDONNIER. — Résultats expérimentaux au sujet des produits organo-soufrés. (*Bull. de la Soc. française de Dermat.*, nº 8, nov. 1938, pp. 1124-1126.)

DALOUS, FABRE et DE BRUX. — Deux cas de néphrite azotémique précoce de la scarlatine, guéris par la sulfamidothérapie. (*Toulouse médical*, nº 3, 1er et 15 mars 1941.)

GROSS (P.) et COOPER (B.). — Toxicité du 693 MB. (*Brit. Med. Journ.*, nº 4089, 20 mai 1939, p. 1058.)

GROSS, COOPER et SCOH. — Lithiase urinaire, d'origine médicamenteuse. (*Urol. Rev.*, XLIV, avril 1940, p. 205.)

HANNS et MANGENEY. — Néphrite par Rubiazol. (*Strasbourg médical*, année 1937, nº 8, p. 148.)

HURIEZ (Cl.) et DUMONT (R.). — La sulfamidothérapie de l'érythrodermie post-arsénicale. (*Presse médicale*, 20 mai 1942, pp. 354-355.)

KESTES (H.-D.), MOLINOS (M.-C.) et POMERANTEZ (Léo). (New-York). — Les lésions rénales dues au diéthylène-glycol ; premier mémoire. (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 109, nº 19, 6 nov. 1937, pp. 1509-1512.)

JANBON, SENTEIN et BLANCHARD. — Erysipèle grave extensif avec hyperazotémie rapidement guéri par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. (*Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, séance du 23 avril 1937.)

LEMIERRE. — Néphrites érysipélateuses et sulfamidothérapie. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 16 août 1940, in *Bull. et mém.*, 1940, pp. 507-508.)

LEISHMAN (A.-V.). — Diurèse suivant l'administration de sulfamide in rénal œdème. (*The Lancet*, 1er janvier 1939, p. 207.)

LOEWENBERG (S.-A.), SLOANE (N.-G.) et CHODOFF (P.). — Calculs urinaires de sulfathiazol dans les reins, les uretères et la vessie, sans signes urinaires prononcés. (*J.A.M.A.*, CXV, nº 24, 14 décembre 1940, pp. 2069-2070.)

MARQUEZY et VERNEMOUZE. — Azotémie avec acidose au cours d'un traitement sulfamidé pour méningite cérébro-spinale. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris* ; in *Presse médicale*, 22 mai 1932.)

MOLITOR et ROBINSON. — Toxicité aiguë, cumulative et chronique du para-sulfanilyl-amino-pyridine et du (p.acéty!-amino-phényl)sulfone. (*Arch. int. Pharmaco.*, 1939, n° 3, pp. 281-294.)

NEGREANU (A.). — Les intolérances rénales. (*Thèse*, Paris, 1938.)

NICAUD, LAFFITE, GROULD (Mlle) et BOURGNEUF. — Acidose au cours du traitement par les sulfamides. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 11 juillet 1941, pp. 643-646.)

MORADI (H.). — Sulfamides. Elimination et action sur le rein. (*Thèse*, Paris, 1939, 67 pages.)

PAUTRIER (L.-M.) et LAUGIER (P.). — Chimiothérapie de la blennorrhagie masculine. (In *La prophylaxie antivénérienne*, mai 1935, pp. 249-257.)

PLUMMER et LELLAN. — Calculs du rein, secondaires à l'emploi de sulfamidopyridine. (*The Journ. Amer. Med. Assoc.*, 16 mars 1940 ; in *Paris médical*, 1940, p. 408, n° 35.)

RAVINA (A.). — Indications et accidents du para-amino-phényl-sulfamide. (*Presse médicale*, 2 mars 1938, p. 332.)

RATHÉRY, DUPERNAT et MASCHAS. — Anurie et infarctus tubaire, après injection de sulfamide. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 mars 1939 ; in *Bull.*, n° 11, 3 avril 1939, pp. 543-545.)

RIMBAUD (L.), SERRE (H.), SENTEIN (P.) et SARRAN (R.). — Anurie au cours de la sulfamidothérapie (sulfamidopyridine). (*Soc. des Sc. med. et biol. de Montpellier*, séance du 3 juillet 1942.)

STRYKER. — The nature of the renal lesion with sulfapyridine therapy. (*The Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. CXIV, 16 mars 1940, pp. 953-954.)

SOUTHWORTH et CRISPIN COOKE. — Hématurie, douleurs abdominales et rétention azotée, associées à la sulfapyridine. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. CXII, n° 18, 6 mai 1939, p. 182.)

STEWART (J.-D.), ROURKE (G.-M.) et GALLEN (J.-G.). — L'excrétion de la sulfanilamide. (*Journ. Med. Amer. Assoc.*, t. CX, n° 23, 4 juin 1938, pp. 1885-1887.)

THIERS-JEUNE. — Les sulfamides dans le traitement des néphrites aiguës et subaiguës, (*Soc. Med. des Hôp. de Lyon*, séance du 18 avril 1939.)

THIERS, HUGONNIER, MARION. — Méningite pneumococcique au cours d'une néphrite hypertensive, avec rétinite traitée et guérie par le 2090 R.P. (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 4 novembre 1941.)

TOMEY (J.). — Concrétions urinaires et sulfapyridine. (*The Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. CXIII, 15 juillet 1939, p. 751.)

TSAO, CRACKEN, CHEN, KUO et DALR. — Renal complication in sulfapyridine therapy. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. CXIII, 30 septembre 1939, p. 1316.)

VERRIÈRE. — Anurie au cours d'un traitement mixte sulfamidé et mercure. (*Soc. Dermat. Lyon*, 20 janvier 1939 ; in *Bull.*, nº 4, avril 1939, p. 475.)

WORMS (Robert). — Les accidents provoqués par les sulfamides. (*Gaz. des Hôp.*, 18 septembre 1940.)

III) *CIRCULATION des SULFAMIDES dans L'ORGANISME.*

BOLZINGER et DECOURT (Ph.). — Recherches sur la diffusion et la fixation des sulfamides par les tissus. (*Marseille médical*, octobre 1941, pp. 645-654.)

BOULET (P.), CHARDONNEAU (J.) et SARRAN (R.). — La sulfamidothérapie chez les vieillards. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 3 juillet 1942.)

CHABROL, COTTET (J.) et SALLET. — Recherches sur la répartition viscérale des produits sulfamidés. (*Soc. de Biologie*, séance du 3 juin 1939 ; in *Bull. de la Soc.*, p. 439.)

CRISTOL (P.) et LAZERGES (P.). — Précisions sur le dosage des sulfamides dans les tissus. (*Soc. des Sc. med. et biol. de Montpellier*, 5 juin 1942.)

DAMADE. — Le S.R.E. Ses réactions physiologiques. (*La Nutrition*, 1938, t. VIII, p. 1.)

DIERYCK. — Les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. (*La Nutrition*, t. VIII, 1938.)

DUBOIS. — Le système réticulo-endothélial. (1 vol., *Masson* éditeur.)

GOUGEROT et GROLLET. — Une des causes de sulfamido-résistance ; le blocage réticulo-endothélial et le déblocage par l'injection de Rouge Congo. (*Bull. Soc. Dermat. Syphillig.*, nov. 1940, p. 945.)

GERMAIN (A), MORAND (P) et GAUTRON (G.). — Etude sur le blocage des sulfamides au cours de la sulfamidothérapie. Possibilité de déblocage par le Rose Bengale. (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 mai 1940, 3e série, nº 16, p. 306.)

GERMAIN, GAUTRON et MORAND. — Phénomène de blocage du sulfamide en cours de traitement d'une méningite à pneumocoques. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 5 avril 1940 ; in *Bull. et mém.*, 3e série, nº 11, p. 167.)

JANBON (M.), LAZERGES (P). et BOSC (R.). — Mort inopinée au décours d'une méningite cérébro-spinale, traitée par la sulfamidopyridine. (*Soc.des Sc. méd et biol. de Montpellier*, séance du 2 mai 1941.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — A propos d'un cas d'agranulocytose post-sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamido-pyridine ; son rôle dans la pathogénie de la granulocytose. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 6 juin 1941.)

JANBON (M), KOHN (R.), LAZERGES (P). et SARRAN (R.). — Gonococcie sulfamido-résistante. Mise en évidence d'une rétention tissulaire de la sulfamidopyridine. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 6 juin 1941.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Les dosages des sulfamides dans la moelle sternale. Intérêt de la sulfamido-myélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, séance du 27 juin 1941.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine (Dagénan) et du sulfamido-thiazol (2090 R.P.) dans la moelle sternale, le sang, le L.C.R. et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Méningite pneumococcique suraiguë, traitée sans succès par la sulfamido-pyridine. Etude du bilan sulfamidé et de la répartition de la sulfa-midopyridine fixée par les tissus. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Mont-pellier*, séance du 16 janvier 1942.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Fixation tissulaire de la para-amino-benzène-sulfamide (1162 F). (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 8 mai 1942.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Fixation et rétention tissulaire d'un sulfamido-thio-diazol (2254 RP). (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, séance du 5 juin 1942.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et LAZERGES (P.). — La fixation tissulaire des sulfamides. (*Presse médicale*, à paraître.)

MARSHALL, EMERSON, CUTTING. — La distribution de la sulfanilamide dans l'organisme. (*Journ. Physiol. and exp. Therap.*, vol. LXI, n° 2, octobre 1937, pp. 196 à 204.)

MIDY. — Le conjonctif histiocytaire. (*Thèse Pharmacie*, 1933-1934.)

POIRIER-COUTANSAIS. — Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés. (*Thèse*, Montpellier, décembre 1941.)

RISER (M.) et VALDIGIER (P.). — Sur le passage des dérivés sulfamidés dans les centres nerveux. (*Soc. de Biol.*, séance du 18 février 1939 ; *Bull. de la Soc.*, p. 619.)

RISER, PAGET et VALDIGUIÉ. — Recherche sur la répartition des sulfamides in vivo. (*Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, année 1941, t. XXIII, pp. 1500-1503.)

SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Répartition des sulfamides dans l'organisme. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 5 juin 1942.)

TRÉFOUEL. — Les sulfamides. Chimie et pharmacologie. (*Académie de Méd.*, séance du 20 mai 1941 ; in *Bull de l'Académie*, nos 19 et 20, pp. 546-554.)

TOURAINE. — Syphilis et système réticulo-endothélial. (*Le Sang*, 1938, pp. 971-976.)

VAUTHEY (M.). — Rôle du S.R.E. hépatique dans le mode d'action des chimiothérapie. (*La Nutrition*, 1938, t. VIII.)

ZOLOG et COMSIA. — Rôle du système réticulo-endothélial dans le mécanisme chimiothérapique des corps arsenico-benzoliques. (*Soc. de Biol.*, séance du 7 mai 1936 ; in *Bull.*, p. 1135.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

CHAPITRE PREMIER

ÉLIMINATION URINAIRE DES SULFAMIDES

a) **Historique** 13
Méthode de dosage 16

b) **Expérimentation** 18
Animal d'expérience : le lapin 18
Un seul produit a été utilisé : la sulfamidopyridine 18
Administration de doses : 1°) très fortes 19
2°) moyennes 23
3°) normales 27

Conclusions 29

c) **Elimination urinaire des sulfamides** 30
1°) Elimination du para-amino-phényl-sulfamide 30
2°) Elimination du α(para-amino-phényl-sulfamido-)pyridine. 41
3°) Elimination du α(para-amino-phényl-sulfamido-)thiazol ... 65

Conclusions 73

CHAPITRE II

LE REIN AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

a) **Comportement du rein chez les malades traités** 80
I. — Etude de l'urine 80
Caractères physiques 80
Caractères chimiques 81
Etude du sang 84
Recherche de la constante d'Ambard 84
Elimination de la P.S.P. 84
b) **Lésions rénales** 86
1°) Lésions mécaniques : lithiase sulfamidique 86
2°) Lésions toxiques, à type de néphrite 97
3°) Amélioration chez certains malades, des signes de néphrite aiguë par le traitement sulfamidé 101

CHAPITRE III

CIRCULATION DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME

1°) **Passage des sulfamides dans le sang** 107
2°) **Les sulfamides sont retrouvées dans toutes les humeurs de l'organisme** 108
3°) **Passage des sulfamides dans les sécrétions pathologiques** 109
Intervention de l'organisme 110
1°) Sulfamido-conjugaison 110
2°) Désintégration des sulfamides 112
3°) Blocage tissulaire des sulfamides 112
Intérêt de la sulfamidomyélie 113
Rôle des tissus dans ce phénomène de blocage 118
Rôle du S.R.E. 118
Répartition tissulaire des sulfamides 119

CONCLUSIONS 123

Bibliographie 125

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

Le Rein au cours de la sulfamidothérapie. Circulation des sulfamides dans l'organisme,

par Robert SARRAN.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 3 Juillet 1942.

Le Professeur,

L. RIMBAUD.

Vu :

Montpellier, le 13 Juillet 1942.

Le Doyen,

GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 18 Juillet 1942.

Le Recteur,

J. SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.